FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926 — N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRESENTÉE PAR

VAZEILLE ANDRÉ PHILIPPE

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Né le 14 Juin 1896 à Malesherbes (Loiret)

Recherches sur la médication ergotée Etude pharmacologique et clinique du tartrate de l'ergotamine cristallisée

(C^{33} H^{35} N^{5} O^{5})

Président : **M. le Professeur BRINDEAU**

A. FONSÈQUE & G. MÉTIVIER, IMPRIMEURS
54, Passage du Caire, PARIS (2e), Téléph. Central 63-75
— 1926 —

LE DOYEN. . . . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI.....	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN....	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
I. DE JONG.....	Anatomie pathologique.
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER ..	Pathologie médicale.
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER.	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.

MM.	
JOYEUX.....	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)..	Chimie biologique.
LARDENNOIS..	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER....	Obstétrique.
LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie.
LÉVY-SOLAL..	Obstétrique.
LHERMITTE...	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER.....	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
MULON.....	Histologie.
PHILIBERT....	Bactériologie.
RIBIERRE.....	Pathologie médicale.
RICHET Fils....	Physiologie.
TANON.....	Pathologie médicale.
VAUDESCAL..	Obstétrique.
VERNE.....	Histologie.
VILLARET.....	Pathologie médicale.
WELTER.....	Ophtalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

	MM.
Pathologie médicale.	GOUGEROT.
Obstétrique.	GUÉNIOT.
Histologie.	RETTERER.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU....	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTIN	Clinique médicale.
LEREBOULET	Clinique médicale infantile.

MM.	
LÉRI.....	Clinique médicale.
LŒPER.....	Clinique médicale.
PROUST.....	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ...	Clinique médicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FIANCÉE

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR BRINDEAU,

PROFESSEUR DE CLINIQUE OBSTÉTRICALE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Avec l'expression de ma profonde reconnaissance pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

M. le Dr Mosny (*In memoriam*),
Hôpital Saint-Antoine (1915-1916).

M. le Dr Félix Ramond,
Hôpital Saint-Antoine (1919).

M. le Dr Wiart,
Hôpital Lariboisière (1920-1921).

M. le Dr Babonneix,
Hospice Debrousse (1921-1922).

M. le Dr Kuss,
Hôpital de la Pitié (1922-1923).

M. le Dr Lermoyez,
Hôpital Saint-Antoine (1923-1924).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154802_0026

INTRODUCTION

L'ergot de seigle est un de ces médicaments dont l'usage populaire et empirique a de beaucoup précédé l'emploi raisonné et médical; c'est ainsi que bien avant d'être parvenu à la connaissance des médecins, et dès le X^{e} siècle, son action excitatrice sur les fibres utérines était connue des matrones de certaines contrées d'Europe. On employa d'abord la poudre d'ergot, puis ses divers extraits. Mais la raison pour laquelle on a dû substituer à ces préparations galéniques un principe actif pur, c'est que l'efficacité des extraits est inconstante et varie avec la teneur en principes actifs des différents produits bruts dont ils sont retirés.

Nous savons aujourd'hui que les substances préformées dans l'ergot sont très sensibles aux agents chimiques, notamment à la lumière et à l'oxygène. C'est là déjà une raison expliquant pourquoi le principe actif de l'ergot ne pouvait être isolé à l'état pur, stable, et par conséquent capable de produire la constance thérapeutique. Il a fallu pour obtenir ce résultat, avoir recours aux méthodes analytiques chimiques et physiologiques modernes et parmi elles, seule une méthode toute nouvelle, dite de protection, découverte par Stoll a permis de retirer de l'ergot, à l'état pur et dans toute son intégralité pharmacodynamique un alcaloïde nouveau cristallisé, appelé ergotamine.

Si donc le problème de l'application thérapeutique de l'ergot est ancien, sa solution scientifique est toute récente et nous avons cherché, au cours de ce travail, à donner une vue d'ensemble aussi précise que possible, sur cette question si importante pour le médecin.

L'étude que nous avons faite de l'ergotamine comprend deux parties principales : l'une chimique et physiologique, l'autre purement clinique et dans cette expérimentation clinique, nous avons tenu à ne pas sortir du cercle classique bien délimité des indications thérapeutiques de l'ergot.

Nous avons tenu aussi, dans cette étude de l'ergotamine, à exposer l'action inhibitrice que cet alcaloïde possède sur le système nerveux sympathique, d'où résulte son emploi moderne comme méthode diagnostique ou comme traitement des divers états sympathicotoniques.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

On ignore à quelle époque il faut attribuer la découverte des propriétés spécifiques de l'ergot de seigle : le premier document connu semble se trouver dans le « Recueil des Simples », par Adam Lonicérus (Edition de 1582). L'ergot y est recommandé pour exciter les douleurs trop lentes et provoquer les contractions de la matrice.

Pendant longtemps, les médecins méconnurent cette drogue qui n'était alors qu'une sorte de remède populaire utilisé par les sages-femmes et ce n'est qu'en 1777, selon Villeneuve, qu'un médecin lyonnais nommé Desgranges, introduisit l'ergot en obstétrique. Mais la véritable impulsion scientifique semble avoir été donnée à cette thérapeutique, en 1808, par la publication d'un mémoire américain de John Stearns, intitulé « Account of the pulvis parturiens, a Remedy for Quickening Child-Birth ». Enfin, les premières recherches cliniques et pharmaceutiques importantes furent publiées par de Vauquelin en 1817, sans que, toutefois, il y soit dit beaucoup de choses sur les principes actifs du seigle ergoté.

En 1843, Bonjean et, peu après, Bombelon préparèrent des extraits aqueux d'ergot remarquables pour l'époque.

La chimie de l'ergot est l'un des chapitres les plus obscurs de la chimie végétale. Chaque auteur a décrit un principe actif, le plus souvent un mélange amorphe ou résineux et lui a donné un nom nouveau ou l'un de ceux déjà utilisés précédemment, pour un autre produit du même genre. Pour résumer l'histoire des alcaloïdes de l'ergot, nous rappelerons que tandis qu'en 1860 Wenzel isole deux principes actifs, impurs, colorés et amorphes : l'ergotine et l'ecboline, de nature alcaloïdique, Wernich attribue les propriétés de l'ergot à l'acide sclérotique, acide considéré par d'autres auteurs comme un glucoside ou une saponine. Dans un mémoire de Kobert, on trouve, cités simultanément, comme actifs, un acide : l'acide sphacélique, et un alcaloïde : la cornutine. Ce fut l'honneur de Tanret d'isoler le premier (1875-1879) un alcaloïde pur caractéristique : l'ergotinine cristallisée, et de signaler la présence dans ses eaux-mères d'un second alcaloïde non-cristallisable, l'ergotinine amorphe. Les recherches de Keller ont confirmé les travaux de Tanret. Puis Kraft, en 1906, isola l'hydro-ergotinine qu'il considéra comme très voisine sinon identique à l'ergotinine amorphe, et, plus récemment, Barger et Carr reproduisirent l'hydro-ergotinine, qu'ils dénommèrent ergotoxine et identifièrent avec l'ergotinine amorphe de Tanret. Barger et Carr ont démontré la parenté chimique de l'ergotinine cristallisée avec l'ergotinine amorphe ou ergotoxine. Cette dernière est un hydrate de l'ergotinine cristallisée et les deux substances peuvent être dérivées l'une de l'autre. L'ergotoxine, alcaloïde non-cristallisable, est une substance bien caractérisée donnant des sels cristallisés. D'après le physiologiste Dale, c'est sous la forme d'ergotoxine seulement que ces alcaloïdes possèdent l'activité spécifique de l'ergot. L'ergotinine cristallisée pure n'aurait pas d'activité sur l'utérus, ou n'en

aurait que très peu. L'activité de l'ergotoxine ne paraissant pas quantitativement proportionnelle à celle de l'ergot dont elle était extraite, Barger et Dale, puis Kutscher continuèrent leurs recherches sur l'ergot, en retirèrent deux amines protéinogènes, connues pour leurs propriétés sur la tension artérielle et la musculature de l'utérus, la Tyramine et l'Histamine.

On conçoit que, devant la diversité et le nombre de substances isolées de l'ergot, Tschirch ait pu dire que chaque auteur y découvrait autre chose que son prédécesseur. Cette constatation ne doit point surprendre outre mesure, si l'on songe à la fragilité chimique de l'ergot.

Les recherches de Stoll inaugurèrent une nouvelle période de la chimie de l'ergot qui aboutit, en 1917, à la découverte par ce chimiste de l'ergotamine. Stoll, en effet, se refusa à admettre l'opinion que des amines simples, du type de la Tyramine et de l'Histamine, fussent les principes actifs essentiels de l'ergot. Ces substances n'existent qu'en trop petites quantités dans la matière première. Barger et Dale eux-mêmes, dans certaines conditions physiologiques, n'ont pu isoler de l'ergot que de très minimes quantités de Tyramine. Stoll chercha en vain à isoler la Tyramine de l'ergot, malgré la mise en œuvre d'un procédé extrêmement rigoureux et spécialement créé à cet effet. Ce procédé permet en effet de déceler même des traces de substance comme le prouve l'essai suivant : Stoll, en introduisant avant l'extraction 0,5 gr. de tyramine pure par kil. de matière première, récupère, l'opération terminée, la presque totalité de cette amine.

D'autre part, l'activité de la Tyramine est relativement

faible, et, s'il fallait rapporter à ce corps le pouvoir spécifique de l'ergot, il faudrait que ce dernier en contienne au moins de 6 à 10 grammes par kil. L'action de la Tyramine et de l'Histamine sur l'utérus est très fugace, comparée à celle de l'ergot lui-même. Guggenheim et Löffler ont du reste démontré que cette brièveté d'action est due à la désagrégation rapide des amines biogènes dans l'organisme. Or, l'action caractéristique de l'ergot se distingue précisément par sa longue durée.

Le fait que l'activité de l'ergot conservé diminue, puis disparaît assez rapidement, ne permet pas d'admettre que ces amines y jouent le rôle de véritables principes spécifiques. La Tyramine et l'Histamine prennent naissance sous l'influence des agents de fermentation pendant la préparation des extraits aux dépens des acides aminés correspondants, par élimination du CO^2 du groupement carboxylique.

La proportion des amines doit s'élever à mesure que l'ergot vieillit, surtout à l'humidité. Or, il est bien démontré que l'ergot de seigle conservé à l'humidité perd rapidement toute son activité, c'est pourquoi il est recommandé de conserver l'ergot en milieu desséché par le chlorure de calcium et de renouveler chaque année la provision d'ergot dans les pharmacies.

Toutes ces considérations faisaient donc, plutôt, songer à un corps, peu stable, probablement voisin de l'ergotoxine et dont la grande molécule expliquerait l'action prolongée. Pour isoler ce nouveau corps, deux conditions étaient indispensables : avoir à sa disposition de la matière première à l'état frais, et opérer selon une méthode de protection, appropriée à la fragilité des substances traitées.

Les premiers auteurs ne se sont guère préoccupés de la méthode employée pour isoler l'alcaloïde. Les extractions s'effectuaient à l'aide d'éther ou d'alcool additionné d'eau acidulée, en mettant en œuvre des quantités considérables de liqueurs extractives. On devait procéder ainsi à de longues opérations pour purifier les produits, au moyen d'acides et d'alcalins concentrés, et, sans tenir compte de l'oxydation à l'air libre et de l'effet destructeur des hautes températures. Par suite de ces opérations multiples, il devenait impossible de se rendre compte du vrai rendement de la matière première.

Stoll s'efforça d'éviter ces inconvénients en adaptant à l'extraction des alcaloïdes végétaux, un nouveau procédé, dit de protection.

Réduisant les opérations au strict minimum, il parvint à isoler de l'ergot un alcaloïde aussi pur que possible, dont il obtint la cristallisation par voie chimique : c'était l'ergotamine cristallisée.

Stoll avait déjà démontré, dans les laboratoires de Willstäter que le milieu au sein des cellules végétales, possède des propriétés amphotères bien marquées, c'est-à-dire est capable d'absorber de notables quantités d'acides ou de bases, sans modifier sa réaction de façon appréciable. La cellule vivante a besoin de ces « substances-tampons » pour régulariser sa concentration en « ions hydrogènes », concentration qui joue un rôle prépondérant dans les phénomènes diastasiques. Il eut ainsi recours aux propriétés de ces substances « tampons » pour protéger la fragile ergotamine, chaque fois qu'il fallut employer des agents, acides ou alcalins pour séparer les bases des autres substances accessoires solubles.

Il arriva ainsi, en ajoutant à l'ergot réduit en poudre des réactifs acides, soit, par exemple, du sulfate d'aluminium faiblement acide, à saturer dans ce milieu amphotère les groupes basiques et à libérer des groupes acides, cela sans modifier notablement la réaction du milieu et sans provoquer l'apparition d'acides libres solubles. La substance cellulaire ainsi gorgée d'acide possède une telle affinité pour l'ergotamine que l'on peut séparer toutes les substances accessoires solubles, acides ou neutres, par extraction à l'éther ou au benzène, sans perdre la plus minime quantité d'alcaloïde.

On obtient par cette extraction préalable et pour chaque kil. d'ergot environ 350 à 400 gr. d'huile d'ergot (entièrement dépourvue d'alcaloïdes) mélangée à des acides végétaux, à de la physostérine et à des matières colorantes. Après cette extraction, la base est libérée de la substance cellulaire par addition d'alcalins, puis reprise par le même solvant qui fut employé lors de l'épuisement préalable. La solution extractive, en s'évaporant, abandonne l'ergotamine cristallisée. Le rendement oscille entre 0,1 à 2 gr. de substance par kil. d'ergot, selon la teneur en principe actif de la matière première.

CHAPITRE II

PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES DE L'ERGOTAMINE

Nous devons à M. le Professeur Stoll les renseignements renfermés dans ce chapitre et qui font partie d'un important travail qui sera publié plus tard par cet auteur, mais nous tenons à remercier ici, respectueusement, M. le Professeur Stoll pour son aimable obligeance.

Recristallisée dans l'acétone aqueux, l'ergotamine se présente sous la forme de cristaux rhomboïdaux, très réfringents, aux arêtes vives, et aux parois planes; mais ces beaux cristaux s'altèrent vite à l'air. Les cristaux ne sont pas, en effet, de l'ergotamine à 100 % : ils contiennent 20 % de dissolvant, soit, pour une molécule d'ergotamine, deux molécules d'acétone et deux molécules d'eau. Si l'on reprend ces cristaux par l'alcool méthylique, l'ergotamine cristallise en tous petits cristaux pyramidaux, dans l'alcool éthylique on obtient des aiguilles feutrées, dans le benzène, de longs prismes minces.

L'analyse élémentaire de l'ergotamine et de ses sels, par rapport au poids moléculaire des bases, conduit à la formule brute :

$$C^{33}H^{35}O^{5}N^{5}$$

Les sels d'ergotamine sont des corps admirablement cristallisés en tablettes et en lamelles rhomboïdales dont les

angles varient d'un sel à l'autre. Les bases, aussi bien que les sels, ont une tendance très accentuée à former des combinaisons cristallisées avec les dissolvants organiques. Malgré ses cinq atomes d'azote, l'ergotamine possède les caractères d'une base faible dont les sels en solution aqueuse

sont acides au tournesol. La solubilité de cette base dans les alcalis indique la présence d'un groupe acide dans la molécule. De même que l'ergotoxine se transforme en ergotinine, l'ergotamine se transforme en un alcaloïde encore plus faiblement basique : l'ergotaminine, mais à l'encontre de ce qui se passe pour l'ergotoxine, la transformation de l'ergotamine en ergotaminine se fait sans abandon d'eau.

L'ergotamine et l'ergotaminine sont isomères. Le passage de l'ergotamine à l'ergotaminine s'accompagne d'un changement considérable dans le pouvoir optique; tandis que

l'ergotamine en solution dans le chloroforme est lévogyre $(\alpha)_D^{20}$, solut. 0,6 % : — 155; son isomère en solution identique est dextrogyre : + 381°. Le changement du pouvoir rotatoire pour les solutions dans le chloroforme est donc environ de 536°. L'ergotamine donne la réaction caractéristique des alcaloïdes de l'ergot de seigle, ses solutions diluées, traitées par l'acide sulfurique concentré prennent une belle couleur bleue. La propriété fondamentale de l'ergotamine est son peu de stabilité en présence de l'oxygène et de l'air; les sels aussi bien que la base libre s'oxydent à l'air et deviennent peu à peu jaunes puis bruns. Cette fragilité du principe actif à l'air nous donne la clé de la diminution si rapide du pouvoir thérapeutique de l'ergot conservé, après un certain temps. L'analyse a confirmé que l'ergotamine s'oxyde également dans les préparations galéniques telles que poudres et extraits, mais la couleur brune de ces préparations ne permet pas de déceler par le changement de coloration l'altération de l'ergotamine.

Si la désagrégation rapide des alcaloïdes de l'ergot est un inconvénient en thérapeutique, on doit reconnaître que cette propriété a sauvé, au cours des siècles passés, des milliers d'hommes et d'animaux de la mort par intoxication au seigle ergoté. L'ergotamine s'oxyde déjà pendant les travaux de la récolte, puis plus complètement encore par la mouture et la préparation du grain. On comprend, dès lors, pourquoi les épidémies d'ergotisme ont toujours été constatées en automne ou au début de l'hiver, peu après la moisson. En récapitulant les propriétés de l'ergot, nous

sommes moins surpris des nombreuses contradictions apportées par les diverses analyses des préparations galéniques d'ergot. Suivant le procédé d'extraction employé, le chimiste détruisait à son insu, telle propriété fondamentale, et le principe actif devenait tantôt une base, tantôt un acide, soluble dans l'eau, dans l'huile ou dans l'alcool, ou même était considéré comme une résine. En effet, l'ergotamine qui possède à la fois des propriétés basiques et acides, existe en solution huileuse à l'état de base libre, dans les acides végétaux sous forme de sels, et se résinifie dans les extraits aqueux, en vertu de sa labilité.

Ce n'est pas ici le lieu d'exposer dans leurs détails ni de comparer les propriétés chimiques et physiques des divers alcaloïdes de l'ergot (ergotoxine, ergotinine, ergotamine, ergotaminine). Ces quatre alcaloïdes extraits jusqu'ici de l'ergot sont nettement différenciés comme des corps bien définis. Ajoutons que l'on n'est pas encore parvenu à obtenir de l'ergotoxine ni de l'ergotinine en partant de l'ergotamine ou de l'ergotaminine, mais qu'accidentellement on a pu isoler toutefois de petites quantités d'ergotoxine dans les eaux-mères de l'ergotamine, sous forme de phosphate d'ergotoxine.

Présence des alcaloïdes dans l'ergot de seigle

L'ergotoxine et l'ergotamine peuvent exister simultanément dans un même ergot. Ils paraissent bien se trouver seuls préformés dans l'ergot frais. L'ergotinine et l'ergotaminine par contre ne se développeraient que par la suite, pendant le temps de conservation ou bien au cours des manipulations du grain. Leur apparition coïnciderait avec

la diminution du pouvoir spécifique de l'ergot, et les essais cliniques ont montré que l'ergotaminine est beaucoup moins active que son isomère l'ergotamine.

D'ailleurs la teneur de l'ergot en ergotoxine et en ergotamine est soumise à de fortes variations qui dépendent de la qualité de l'ergot. Citons-en pour preuve ce seul fait que l'ergotoxine à l'état pur est actuellement introuvable sur le marché et que l'ergot contenant de l'ergotoxine est presque aussi impossible à obtenir.

Toutefois, si l'ergotamine est plus accessible que l'ergotoxine, on ne peut non plus l'extraire de toutes les espèces d'ergot. L'ergot pauvre en alcaloïdes est, par contre, offert par tonnes sur le marché. La grande variation de la teneur en alcaloïdes des divers lots d'ergot du commerce permet de comprendre l'extrême variabilité de l'activité des préparations galéniques. Elle permet aussi d'évaluer combien il était important d'éliminer ces causes d'insécurité en mettant à la disposition du médecin le principe alcaloïdique pur. L'absence d'ergotamine dans certaines espèces d'ergot, ergot de conserve, altéré, ou ergot pauvre d'emblée en alcaloïde, donne aussi la clé des recherches infructueuses de tant d'auteurs consciencieux qui ont étudié l'ergot, sans jamais y déceler la présence de l'ergotamine. Il est probable que dans le plus grand nombre des cas, on s'est adressé à des matières premières de mauvaise qualité et que les méthodes d'extraction en usage ne tenaient pas suffisamment compte de la fragilité chimique des alcaloïdes de l'ergot.

Description de l'ergot et ses modes de reproduction

L'ergot de seigle — *Secale Cornutum* — est le sclérote du Claviceps Purpurea, champignon qui se développe surtout dans les années pluvieuses sur les épis de seigle, où il prend la place d'un plus ou moins grand nombre de grains. Si ces sclérotes appelés grains sclérotiés ne sont pas récoltés ou tombent sur le sol avant la moisson, ils hivernent sans peine, étant abondamment pourvus de substance de réserve.

Aux premières chaleurs du printemps se développent sur de longues tiges grêles, de petits champignons supportant de nombreuses périthèces qui produisent les ascopores; ces dernières en forme de légers filaments sont dispersées par le vent qui les transporte sur les fleurs de seigle. Le champ de seigle est ainsi exposé à un premier danger d'infection; les spores germent et leur mycélium en se développant détruit le grain de seigle naissant. Rapidement, le mycélium produit des conidies; celles-ci arrivées à la maturité, se libèrent et nagent, nombreuses, dans une liqueur sucrée, dénommée rosée de miel. Les insectes se chargent de répandre ce suc infecté sur d'autres épis en fleurs; tel est le deuxième mode de contamination. Chaque fleur infectée, évolue jusqu'à l'époque de la moisson en un pseudo-parenchyme qui montre, à la cassure, une teinte vineuse à la périphérie, blanchâtre au centre et qui affecte la forme de grains allongés en forme d'arc, de couleur noir-violacé.

Depuis la guerre de 1914, et surtout après la disparition du marché russe, l'ergot est devenu rare et cher, parfois

introuvable; aussi a-t-on cherché à cultiver l'ergot et ce sont surtout Falck, de Kiel, et Hecke, de Vienne, qui se sont occupés de la question. On cultive en terrain artificiel, par exemple dans la levure de bière, les spores du champignon jusqu'à production des conidies qui se multiplient d'années en années par infections successives. Un pulvérisateur sert à ces semailles d'un nouveau genre sur les épis fleuris et lorsque le temps et l'époque sont favorables, on arrive à produire ainsi une quantité considérable d'ergot.

CHAPITRE III

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DE L'ERGOTAMINE

L'étude de l'action de l'ergotamine aux doses physiologiques et thérapeutiques a été entreprise par Spiro, puis fut poursuivie par Rothlin, Dale et Spiro, et d'autres auteurs.

1) *Action sur l'utérus in vitro*

L'expérimentation sur l'utérus isolé a été conduite selon la méthode aujourd'hui classique. Un lambeau d'utérus survivant est suspendu dans un liquide physiologique, Ringer ou Tyrode, maintenu à la température de 38°. Ce fragment d'utérus est fixé par une extrémité à un crochet fixe et est relié par l'autre à un système de levier qui enregistre sur un tambour, en rotation très lente, les allongements et raccourcissements du muscle. La substance à examiner est introduite directement dans le bain. Connaissant le volume de ce dernier, il est facile de calculer le seuil d'excitation, c'est-à-dire la dilution limite à laquelle une activité de la substance est encore enregistrable. Cette dilution-limite a été fixée pour le tartrate d'ergotamine à 1/100 à 200 millions (Dale et Spiro-Rothlin). Cette réaction physiologique est donc plus sensible que n'importe quelle réaction chimique de l'ergotamine.

Les substances qui provoquent des contractions de l'utérus isolé survivant sont extrêmement nombreuses. L'Histamine, retrouvée dans des extraits d'ergot, provoque ces contractions, en solution très diluée déjà. Spiro a démontré que l'histamine agit plus rapidement que l'ergotamine, mais que son effet ne subsiste que quelques instants. De plus, même aux doses physiologiques, l'histamine provoque une contracture de la musculature utérine qui vient supprimer le rythme normal de l'utérus, qui consiste en une alternance de contractions et relâchements du muscle utérin.

L'ergotamine présente l'action persistante caractéristique de l'ergot de seigle. Elle agit plus lentement, parfois seulement au bout de quelques minutes. Par contre, une fois cette action en jeu, elle peut se prolonger pendant des heures et persister, même après des lavages répétés de l'utérus avec une solution physiologique. Les contractions rythmiques se reproduisent régulièrement; et pour provoquer une contracture permanente il faut recourir à des doses très élevées.

La figure 1 représente deux courbes de contractions observées *in vitro* sur l'utérus isolé survivant du cobaye. Ces courbes ont été enregistrées de telle manière qu'elles se superposent exactement pour l'ergotamine d'une part, et l'histamine d'autre part. En réalité, les deux courbes furent inscrites successivement à un certain intervalle.

La courbe ponctuée, à ascension rapide, représente l'effet de l'histamine. En *o*, l'addition de l'histamine a déterminé une contraction immédiate : en *a* le bain physiologique est renouvelé, et l'on observe un brusque retour à l'état primitif. La seconde courbe est typique de l'ergotamine. En *o*, addition d'ergotamine; au bout d'un certain temps

(chaque intervalle de l'échelle représente 6 secondes) apparaît une contraction dont l'intensité augmente peu à peu et qui devient rythmique. En b^1 et en b^2, lavages répétés, malgré lesquels les contractions rythmiques persistent dans cette expérience pendant plusieurs heures (la figure ne montre que le début de la réaction) ; seule, une addition de papavérine parvint à supprimer les contractions.

Action sur l'utérus in situ

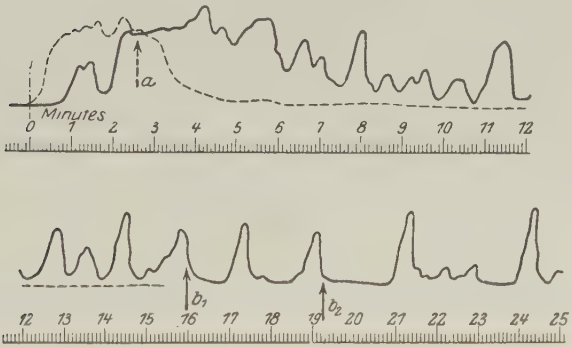

FIGURE 1

La figure 2 illustre l'action d'un demi milligramme d'ergotamine injectée dans la veine d'une lapine, sous narcose à l'uréthane. La courbe supérieure représente graphiquement les mouvements de l'utérus gravide en place, la courbe inférieure montre la pression carotidienne, sur la droite au bas de la figure est enregistré le temps à raison d'un trait toutes les 6 secondes. On remarque que la tension artérielle subit une légère élévation immédiatement après l'injection et se maintient longtemps à un certain niveau, tandis que sur l'utérus l'action apparaît deux minutes plus tard seule-

ment, sous la forme de contractions rythmiques énergiques et persistantes.

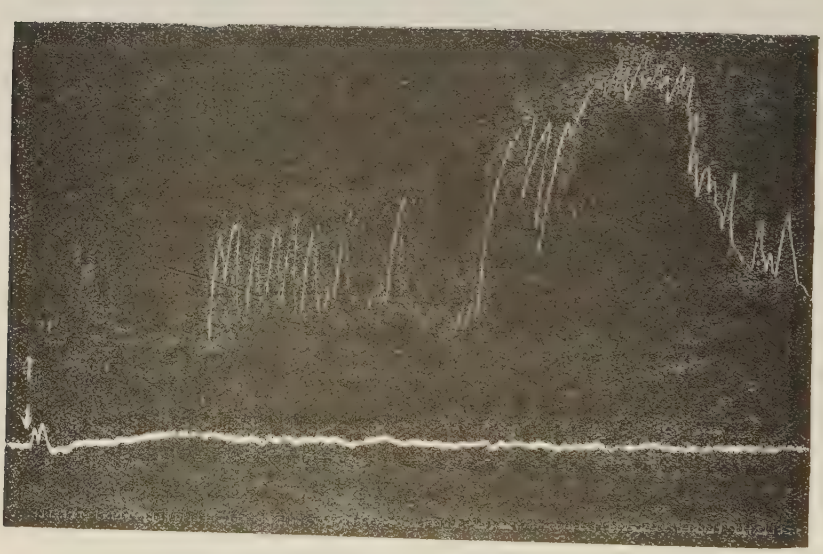

FIGURE 2 : d'après Rothlin

2) *Action sur la pression artérielle*

Rothlin a démontré expérimentalement que l'injection de doses d'ergotamine de 1/10 à 1/2 milligr. par kg d'animal (chien et chat), sous narcose, produit régulièrement une élévation de la pression sanguine de la grande circulation, tandis que la petite circulation n'est pas ou très peu influencée.

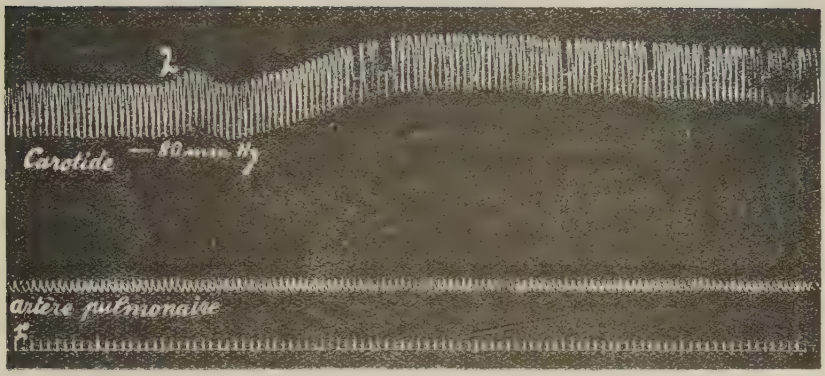

Figure 3

Pression de la carotidienne et de l'artère pulmonaire chez le chat narcotisé à l'uréthane.

3) *Action sur le cœur*

L'ergotamine exerce sur le cœur une action chronotrope négative. Les injections répétées diminuent la fréquence du cœur. Ce ralentissement du cœur, une fois établi, peut persister relativement longtemps. La pression artérielle se maintient toutefois à son niveau normal. Cette influence négative apparaît également après le sectionnement du vague ou l'atropinisation de l'animal. Ces observations ont été relevées dans les expériences sur la pression sanguine où l'on a eu recours à des injections répétées d'ergotamine.

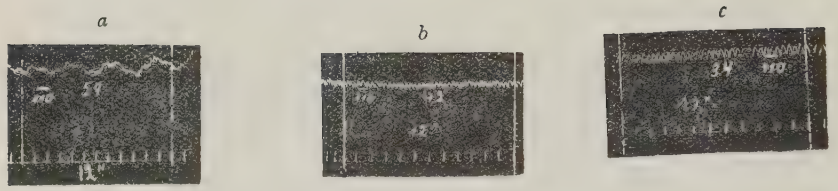

FIGURE 4

Pression sanguine chez le lapin narcotisé à l'uréthane.

La courbe *a*, montre la pression carotidienne normale avec 51 battements cardiaques en 12". La courbe *b*, représente la pression sanguine après injection de 0,5 mgr. d'ergotamine ; la fréquence cardiaque est tombée à 42 en 12". Après la 3e injection de 1.0 mgr. d'ergotomine on obtient la courbe c ; la fréquence cardiaque s'est abaissée à 34 en 12". L'abaissement de la pression sanguine, malgré ce ralentissement cardiaque, est tres faible. Les ondes oscillatoires de Traube-Hering très apparente sur la courbe *a* ont disparu sur les courbes *b* et c.

Action sur la respiration

Les petites doses d'ergotamine, de 1 à 2 milligr., influencent à peine la respiration, la fréquence respiratoire reste la même tandis que le volume respiratoire est plutôt augmenté.

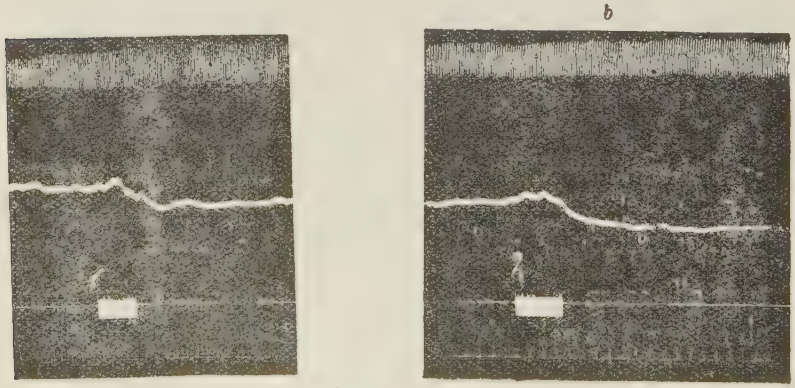

FIGURE 5

Action sur l'appareil gastro-intestinal

L'ergotamine provoque une augmentation de la motilité gastro-intestinale. Comme nous le verrons dans le chapitre suivant, l'ergotamine annihile l'action inhibitrice de l'adrénaline sur l'intestin isolé du cobaye.

4) *Action de l'ergotamine sur le sympathique*

L'expérience que nous venons de voir sur l'action de l'Ergotamine sur le cœur est caractéristique d'un pouvoir inhibiteur de cet alcaloïde sur les nerfs accélérateurs du sympathique. Parmi les substances neurotropiques, c'est-à-dire ayant une affinité élective pour le système nerveux autonome, on distingue des agents sympathicotoniques et parasympathicotoniques, selon que leur action porte exclusivement ou plus électivement sur le système sympathique ou sur le système parasympathique. Cette distinction a été établie à un point de vue plus strictement fonctionnel qu'anatomo-pathologique, elle est conditionnée et légitimée par la physiologie pharmacologique. Le groupe des agents parasympathicotoniques renferme un certain nombre de médicaments bien connus, excitateurs ou inhibiteurs de ce système : les alcaloïdes de la belladone, la pilocarpine, la physostigmine, etc. L'atropine paralyse le parasympathique, la pilocarpine, au contraire, possède une action excitatrice sur ce système. Entre ces deux effets antagonistes, il y a un rapport défini : une dose adéquate d'atropine neutralise l'effet excitateur d'une dose correspondante de pilocarpine et vice-versa.

En ce qui concerne le système parasympathique vrai, ces conditions pharmacologiques se retrouvent. L'adrénaline est

la mieux étudiée des substances sympathicotoniques, son action excitatrice sur ce système est comparable à celle de la pilocarpine sur le parasympathique. L'action inhibitrice de l'Ergotamine sur le sympathique est-elle comparable à celle de l'atropine sur le parasympathique? Le sympathique ayant en l'adrénaline un agent excitateur type, la réponse à cette question devait être cherchée dans l'étude d'un antagonisme entre l'ergotamine et l'adrénaline. Dale, en 1906, a signalé que l'ergotoxine obtenue par Barger et Carr possédait une action paralysante sur les terminaisons des nerfs accélérateurs du sympathique. On peut, en effet, suivre sur le chat décérébré, en respiration artificielle, l'action antagoniste de l'adrénaline et de l'ergotoxine. Suivant la dose d'ergotoxine administrée, on peut inhiber, neutraliser ou même renverser l'action de l'adrénaline sur la pression sanguine. Or, le même auteur, comme nous l'avons vu plus haut, a établi l'identité physiologique de l'action de l'ergotoxine et de l'ergotamine. L'étude de l'action de l'ergotamine sur le sympathique a été reprise depuis et poussée à fond par Rothlin, qui a démontré expérimentalement qu'aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, l'ergotamine inhibe l'activité des nerfs accélérateurs du sympathique. La contraction produite par l'action de l'adrénaline sur une bande musculaire isolée de l'artère mésentérique du veau peut être supprimée complètement par l'ergotamine. Il en est de même de l'effet dilatateur de l'adrénaline sur une bande musculaire de l'artère coronaire du cœur. Par l'administration d'ergotamine, la vaso-constriction provoquée par l'adrénaline sur l'oreille du lapin et sur l'extrémité postérieure de la grenouille peut être supprimée ou renversée. Cette inhibition ou inversion de l'action de l'adrénaline peut être observée aussi bien sur le chat que sur le chien. Tout se passe comme s'il se pro-

duisait une irritation primaire du sympathique, puis, succédant à cette irritation, une paralysie des terminaisons des nerfs du sympathique.

L'ergotamine influence le système cardio-vasculaire, non seulement dans sa partie périphérique, mais aussi dans sa partie centrale. L'injection intraveineuse, aux doses employées pour les essais sur la pression sanguine, exerce une action négativement chronotrope. Cette action a été oboservée sur le cœur de la grenouille par Amsler, Kolm et Pick. L'action positivement chronotrope et inotrope de l'adrénaline sur le cœur isolé de la grenouille peut être entièrement neutralisée par l'ergotamine. L'ergotamine inhibe le tonus sympathique normal du cœur et l'on obtient à des doses relativement faibles une diminution nette des battements chez le lapin, le chat et le chien.

L'adrénaline provoque une contraction de l'utérus du lapin *in vivo* et *in vitro*. Dale a démontré que cette action excitatrice de l'adrénaline pouvait être arrêtée et même renversée par l'ergotamine. Le phénomène est analogue à celui observé tout à l'heure en ce qui concerne la pression sanguine. L'injection sous-cutanée d'adrénaline provoque chez le lapin une augmentation du taux du sucre en circulation dans le sang. Cette hyperglycémie provoquée peut être complètement neutralisée si une dose adéquate d'ergotamine est administrée en temps utile à l'animal d'essai. Par contre, le taux normal du sucre dans le sang n'a pu être influencé par l'ergotamine chez le lapin. Tous ces résultats expérimentaux concernant le mode d'action de l'ergotamine sur les éléments sympathiques accélérateurs confirment donc jusqu'ici les faits énoncés par Dale sur l'action des alcaloïdes de l'ergot de seigle.

Mais Dale a limité le pouvoir inhibiteur de l'ergotamine sur le sympathique aux nerfs accélérateurs de ce système.

On sait, en effet, que certains agents pharmacologiques agissent sur l'ensemble d'un système tandis que d'autres, agissant électivement, ne peuvent influencer seulement que certains éléments d'un système. Rothlin a démontré en ce qui concerne l'ergotamine, que cette théorie de Dale a été appliquée d'une façon trop étroite. Il lui a été possible, en effet, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, de paralyser avec l'ergotamine les éléments du sympathique qui, physiologiquement, possèdent une fonction inhibitrice. C'est un fait bien connu que l'excitation du sympathique par l'adrénaline détermine, sur l'utérus du cobaye, une action contraire à celle produite sur l'utérus du lapin. On constate, en effet, chez le cobaye une diminution de la tonicité et un arrêt des contractions rythmiques de l'organe. L'ergotamine contracte l'utérus du cobaye comme tout autre utérus d'animal différent. Or, si une dose d'ergotamine précède l'administration d'adrénaline, cette dernière n'a plus d'effet inhibiteur.

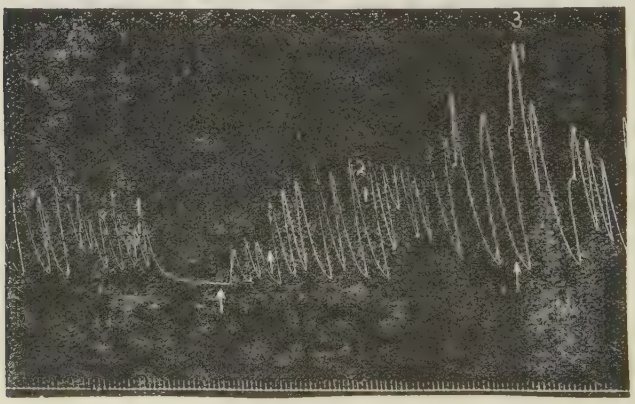

FIGURE 6

Utérus isolé du cobaye — Temps = 1 trait toutes les 6 secondes.

En 1 — Adrénaline 1 : 50.000.000 = chute du tonus et arrêt des contractions. En 2 Ergotamine tartr. 1 : 1.000.000. En 3 — Adrénaline 1 : 50.000.000, l'action de l'Adrénaline ne se reproduit plus (Rothlin).

L'adrénaline, en dilution à 1 pour 50.000.000, à dose extrêmement faible par conséquent, possède sur l'intestin grêle et le côlon isolé du cobaye et du lapin une influence négativement inotrope : les contractions sont arrêtées, le tonus diminue. Si l'on ajoute de l'ergotamine, en dilution à 1 pour 2.000.000, on observe ou bien pas de changement, ou bien une excitation faible, ou encore une inhibition faible, mais si, ensuite, on lave l'organe d'essai, pour déterminer à nouveau la dose efficace d'adrénaline, on constate régulièrement un affaiblissement de l'action de l'adrénaline, qui peut être complètement supprimée par l'administration d'une dose suffisamment élevée d'ergotamine.

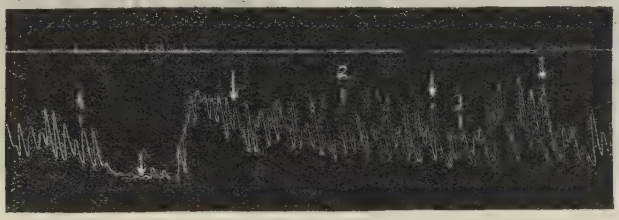

FIGURE 7

Intestin isolé du cobaye — Temps : 1 trait toutes les 6 secondes. En 1 action normale de l'adrénaline 1 : 50.000.000. La flèche indique : lavage de la préparation. En 2 — Ergotamine tartr. 1 : 2.000.000 = renforcement léger du rythme. En 3 — Adrénaline 1 : 50.000.000, l'action empêchante n'apparaît plus (Rothlin).

Il est possible de démontrer indirectement *in vivo*, l'action paralysante de l'ergotamine sur les éléments inhibiteurs par l'excitation centrale du nerf dépresseur.

Chez le lapin, cette excitation provoque un abaissement de la pression sanguine. Les phénomènes dépresseurs du même ordre peuvent être obtenus chez le chat par l'excitation centrale du vague ou du sciatique. Ce phénomène peut être pratiquement inhibé par l'administration d'ergota-

mine. Si, au lieu d'ergotamine, on administre de l'atropine, on enregistre une plus forte chute de pression qu'une dose d'ergotamine réduit à un minimum. Le fait que l'atropine accentue le phénomène dépresseur permet de supposer qu'au cours de ce phénomène réflexe-dépresseur c'est le sympathique qui doit jouer un rôle essentiel dans la partie centrifuge de l'arc diastaltique, et l'affinité élective inhibitrice de l'ergotamine pour le sympathique explique que ce phénomène puisse être empêché par cet alcaloïde.

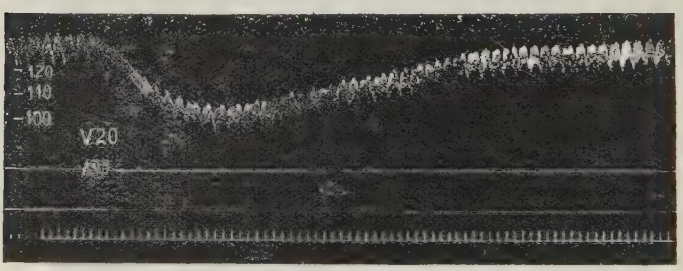

Figure 8. (*a*)

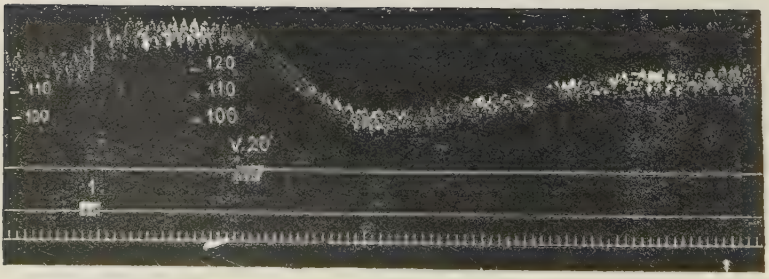

Figure 8. (*b*)

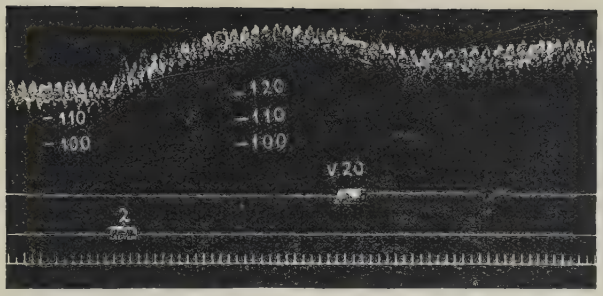

Figure 8. (c)

Chat sous narcose à l'uréthane. Temps = 1 trait tous les 3 secondes. V = distance entre les bobines, graphique *a* = phénomène dépresseur normal après excitation centrale du vague. En 1 du graphique *b* — ½ milligr. de sulfate d'Atropine endôveineux = élévation de la pression. Excitation centrale du vague = chute plus accentuée qu'en *a*. En 2 du graphique c 2/10^{e} de milligr. de tartr. d'Ergotamine = élévation de la pression, l'excitation reste pour ainsi dire sans effet (Rothlin).

En résumé, d'après Rothlin, l'ergotamine est douée d'une action paralysante simultanée sur toutes les voies efférentes du système sympathique, c'est-à-dire aussi bien sur les nerfs sympathiques inhibiteurs que sur les nerfs sympathiques accélérateurs. L'antagonisme pharmacologique, ergotamine- adrénaline, sur le terrain du sympathique, présente une analogie complète avec l'antagonisme bien connu atropine-pilocarpine, sur le terrain du parasympathique.

D'autre part, d'après Stahnke, l'ergotamine administrée par voie sous-cutanée et à petites doses inhibe le sympathique et excite le vague stomacal. L'excitabilité du vague serait, en effet, dans une certaine mesure, accrue sous l'influence de l'ergotamine.

Toxicité de l'ergot et de l'ergotamine

La toxicité de l'ergot a été reconnue il y a bien des siècles par les grandes épidémies d'ergotisme qui atteignirent des populations entières et détruisirent les troupeaux, dans les régions où était répandu l'usage alimentaire du seigle, les années où les épis de cette céréale étaient envahis par l'ergot.

Les accidents provoqués par cet empoisonnement sont tantôt convulsifs, tantôt gangréneux.

L'ergotisme gangréneux débute par des fourmillements dans les doigts, par des nausées, de la diarrhée. Au bout de quelques jours s'installent les phénomènes de la gangrène proprement dite dont la cause immédiate semble résider dans un trouble de la circulation périphérique. Les endroits touchés mal vascularisés prennent une teinte bleue noirâtre, l'épiderme meurt et tombe. Dans les intoxications graves, la gangrène sèche peut s'étendre à un membre entier, elle débute alors par de violentes douleurs, puis se propage vers des régions dont la sensibilité est complètement abolie. On a vu se détacher du corps bras et jambes gangrenés sans aucun phénomène douloureux.

L'ergotisme convulsif commence aussi par des fourmillements, mais des contractions musculaires très douloureuses se produisent bientôt dans les extrémités; ces contractations épileptiformes peuvent durer plusieurs heures consécutives. Les accidents laissent après eux de graves désordres nerveux. Les empoisonnements aigus se terminent souvent par la mort.

Les propriétés toxiques de l'ergot se retrouvent dans l'ergotamine, mais l'expérience sur l'animal montre qu'il

faut employer des doses énormes, en moyenne 360 fois la dose physiologique normale. Rothlin a pu provoquer sur l'animal les réactions toxiques de l'ergotamine, correspondant aux phénomènes de convulsions et de gangrène observés dans les épidémies d'ergotisme.

C'est ainsi que des doses toxiques d'ergotamine produisent chez le rat blanc, le lapin, le chat et le cobaye, des contractions des extrémités, contractions qui se généralisent à tout le corps chez le cobaye; chez le coq, on obtient la cyanose de la crête et de la barbe, puis la gangrène des pointes de la crête; chez le rat, on peut obtenir la gangrène et jusqu'à la chute de la queue.

Ces expériences montrent bien que si l'ergotamine possède les propriétés thérapeutiques de l'ergot de seigle, elle en possède également ses propriétés toxiques; en un mot l'ergotamine présente bien toutes les propriétés physiologiques caractéristiques de l'ergot de seigle.

Jusqu'ici on attribuait les divers effets observés sous l'influence de l'ergot à plusieurs substances différentes, toutes contenues dans le claviceps. Les expériences sur l'animal de laboratoire avec l'ergotamine pure ont prouvé que tous les effets connus peuvent être obtenus par cette substance unique, cristallisée, chimiquement définie.

La toxicité de l'ergotamine offre de grandes divergences selon l'espèce animale.

Rothlin indique les doses mortelles suivantes :

Grenouille : 0,033 mil. par gr. en injection sous-cutanée.

Lapin : 12 mil. par kil. en injection intraveineuse.

Coq : 4 mil. par kil. en injection intramusculaire.

Par contre 100 mil. d'ergotamine par kil. de rat (sous-cutanée) et 36 mil. par kil. de cobaye (intraveineuse) ne suffisent pas encore pour entraîner la mort de ces animaux.

Bon nombre de ces observations faites sur l'ergotamine par Spiro, puis par Rothlin, avaient été réalisées précédemment par H. Dale avec l'ergotoxine. Tout récemment Dale et Spiro ont comparé directement l'ergotoxine et l'ergotamine en étudiant leurs effets sur l'animal. Les résultats sont si parfaitement concordants, que Dale et Spiro n'hésitent pas à qualifier l'ergotoxine et l'ergotamine du nom de substances physiologiquement identiques qualitativement et quantitativement.

Comme nous venons de le voir, l'étude toxicologique de l'ergotamine a établi le parallélisme qualificatif absolu qui existe entre cet alcaloïde et l'ergot de seigle. L'étude de l'action de l'ergotamine aux doses physiologiques et thérapeutiques a été entreprise par Spiro, puis fut poursuivie à fond par Rothlin, Dale et Spiro et d'autres auteurs.

CHAPITRE IV

ETUDE CLINIQUE DE L'ERGOTAMINE

Quand, en 1918, fut isolée l'ergotamine cristallisée, on se demanda si les effets physiologiques de ces alcaloïdes à grande molécule, du type ergotoxine-ergotamine, pouvaient être utilisés en thérapeutique. Autrement dit, un seul corps pur, en solution limpide, inodore, presque insipide, pouvait-il posséder les mêmes propriétés thérapeutiques que les préparations officinales, de composition compliquée : extraits brunâtres, d'odeur et de goût désagréable, et dont l'injection est si souvent douloureuse.

Pouvait-on remplacer les produits galéniques, tous inconstants, par un alcaloïde spécifique, stable, d'une cristallisation parfaite et d'une toxicité bien définie?

Des milliers d'essais, tentés depuis 1918, tant en France qu'à l'étranger, ont démontré que l'ergotamine donnait qualitativement les effets caractéristiques de l'ergot sur l'utérus. Tout dernièrement, Stöckel, au Congrès d'obstétrique 1925, tenu à Vienne, a réuni dans un important rapport les opinions émises à ce sujet par un grand nombre d'accoucheurs étrangers, et ceux-ci, dans leur presque unanimité, ont désigné l'ergotamine comme le plus puissant des hémostatiques utérins.

Bustamente, Hamm et Rossier, Louis Huguet, Léon David et Roulland ont énoncé une opinion semblable, et nous avons tenu, nous-mêmes, à revenir sur cette question et à y apporter notre contribution personnelle.

Certes, l'ergot de seigle a eu les applications les plus diverses, soit en obstétrique, soit en gynécologie, soit en médecine générale. En obstétrique, il fut une époque où pour ainsi dire, aucun accouchement ne se faisait sans ergot. Aujourd'hui, les indications de l'ergot de seigle ont été réduites, et tous les accoucheurs sont d'accord pour ne jamais l'employer en tant que médicament ocytocique et, d'une façon générale, toutes les fois que l'utérus n'est pas strictement vide.

Devrait-il en être de même avec l'ergotamine? La question est facile à résoudre : l'ergotamine, donnant des contractions utérines beaucoup plus intenses que tous les autres produits d'ergot utilisés à ce jour, les dangers que présentait l'ergot persistent naturellement et ne peuvent être qu'amplifiés avec l'ergotamine : tétanie utérine, mort du fœtus par asphyxie, rupture de l'utérus. Donc, le principe, reconnu de nos jours par tous les accoucheurs, reste une loi obstétricale, et l'ergotamine ne devra jamais être prescrite tant que la vacuité de l'utérus ne sera pas certaine.

Mais les fortes contractions rythmiques et durables de l'ergotamine pourront et devront être utilisées toutes les fois que l'utérus, complètement vide, saignera et, dans de telles conditions, l'ergotamine apparaît comme le plus puissant des hémostatiques.

C'est en obéissant à ces deux principes, l'un négatif, l'autre positif, que nous apportons ici notre part à l'étude clinique de l'ergotamine, et nous tenons à attirer l'attention sur ce fait que nous n'avons administré l'ergotamine que dans les cas où il existait une indication précise. Or, la première, pour ne pas dire la véritable de ces indications de l'ergotamine, est l'hémorragie de la délivrance par atonie utérine avec utérus vide.

CHAPITRE V

L'ERGOTAMINE DANS LES HEMORRAGIES QUI SUIVENT L'EXPULSION DU PLACENTA

Il peut arriver qu'après l'expulsion du placenta, il se produise des écoulements de sang. En présence de ces hémorragies, on doit penser avec H. Vignes, à une lésion de la paroi utérine, col, segment inférieur du col, causée par une déchirure lors de l'extraction du col, ou par l'arrachement d'un cotylédon placentaire adhérent aux couches les plus internes de la musculature.

Les hémorragies peuvent aussi être dues à l'insuffisance contractile du segment inférieur, par exemple lorsque la plaie placentaire siège à ce niveau. Enfin, il peut arriver que le muscle utérin soit incapable de conserver l'état de tonus nécessaire à l'hémostase et c'est le cas le plus fréquent.

Pourquoi et comment a lieu cette atonie utérine? L'explication qu'en a donnée Demelin est particulièrement intéressante. S'il y a hémorragie après la sortie du placenta, c'est qu'il y a réellement solution de continuité de la tunique musculaire, comme le prouve le microscope, qui décèle la présence de fibres musculaires à la surface des cotylédons. Or nous savons que toute déchirure du muscle est une cause efficace d'atonie et d'hémorragie, par atteinte traumatique des ligatures vivantes.

D'autre part, l'utérus par ses fibres musculaires et ses vaisseaux est un organe *érectile*. Quand il se contracte et que ses sinus emprisonnent du sang dans leurs lumières, ses parois durcissent; si, au contraire, il y a une fuite, si le liquide sanguin peut sortir des vaisseaux, il n'y a plus de fermeté reconnaissable au palper : c'est la flaccidité que constate le clinicien. Il y aurait donc, dans ce cas, d'abord hémorragie, puis atonie secondaire. Falère note que, parmi les causes d'atonie utérine, il faut signaler « les manœuvres d'expression qui décollent prématurément le placenta », les injections trop chaudes qui, au delà de 52°, amèneraient une véritable paralysie totale du muscle utérin.

Selon H. Vignes, cette atonie pourra être due encore à des émotions violentes, ou à des dépressions nerveuses au cours de cette période. Enfin, comme le fait remarquer le même auteur, il y a un grand nombre d'atonies dont nous ne comprenons pas l'origine. « En particulier, dit-il, c'est un fait bien connu que certaines femmes ont des hémorragies après chacun de leurs accouchements, si bien conduite qu'ait été la délivrance. »

Après ce rapide coup d'œil jeté sur l'étiologie et la pathogénie des hémorragies qui surviennent à la suite de la délivrance, nous allons maintenant étudier, du point de vue thérapeutique, quelle va être l'action de l'ergotamine. Du point de vue expérimental, il n'est pas douteux que l'ergotamine présente d'une façon complète et précise les propriétés caractéristiques du seigle ergoté; tous les auteurs qui ont expérimenté l'ergotamine cliniquement, lui trouvent les mêmes effets spécifiques et même plus énergiques. Rossier et de Buman insistent particulièrement sur l'efficacité « surprenante » du tartrate d'ergotamine, en même temps

que sur sa rapidité d'action et sur les faibles doses nécessaires.

Hamm, Bustamente, Louis Huguet, confirment également dans leurs travaux personnels, les précédentes constatations. Wetterwald a observé l'efficacité de l'ergotamine dans 27 cas sur 28.

« Dans cette période d'atonie après la délivrance, dit-il, nous avons amplement administré l'ergotamine; nous en avons donné dans des cas où l'utérus restait atone, où son fond remontait et où l'hémorragie ne faisait pas mine de s'arrêter spontanément. A la suite des injections d'ergotamine, nous avons pu constater facilement les modifications de la matrice, en mettant la main sur l'abdomen; très rapidement l'utérus devenait extrêmement dur; en général, la contraction survenant de 2 à 5 minutes après l'injection ne se prolonge pas, elle se fait plutôt par rythme; le suintement sanguin cesse pendant la contraction et se reproduit dans l'intervalle, mais devient de moins en moins abondant et généralement s'arrête. »

Guggisberg affirme que l'action de l'ergotamine rappelle plutôt l'effet de la pituitrine que celui des produits d'ergot de seigle connus jusqu'à ce jour; cet auteur constate que l'ergotamine donne à l'utérus une tonicité croissante; que le plus léger contact peut alors provoquer des contractions énergiques, et que ces résultats peuvent encore persister plusieurs jours après la délivrance.

L'action du médicament dans l'inertie *post-partum* est confirmée dans les observations et les travaux de Hussy, Jung, Gyr, Bowing, Turolt, Weinsheimer, Cattaneo, Mikulicz-Radecki, Léon David, Roulland.

Ide, de Louvain, considère que l'ergotamine a les antiques indications du bon ergot frais et si, comme tous les accoucheurs, il proclame qu'il ne faut jamais le donner avant la délivrance, il ajoute que l'ergotamine est « le remède héroïque contre la terrible atonie utérine après l'expulsion. »

C'est dans de semblables conditions, hémorragie et inertie après la délivrance, que nous avons étudié en obstétrique l'action thérapeutique du tartrate d'ergotamine, car, si les recherches expérimentales montrent la supériorité physiologique de cet alcaloïde sur tout autre principe actif de l'ergot, il est indispensable de vérifier par la clinique de semblables constatations.

Le problème que nous nous sommes posé était extrêmement simple et clair. Disposant d'un alcaloïde pur présentant des avantages pratiques sur les autres préparations d'ergot, les résultats cliniques permettent-ils de bénéficier de ces avantages, et, par conséquent d'utiliser le tartrate d'ergotamine chaque fois que l'ergot est indiqué.

Observation I

Inertie utérine après délivrance

Mme Juliette L..., 46 ans, sixième grossesse, pas d'antécédents notables. L'examen montre une femme petite, dont le bassin est bien conformé, dernières règles : 6 au 10 avril.

2 janvier : 8 heures, on note une dilatation de la largeur d'une pièces d'un franc, présentation de la tête en O. I. D. P.

12 heures : les douleurs deviennent subintrantes.

14 h. 30 : la dilatation n'atteint encore que la surface de la paume de la main, et la progression reste nulle.

16 heures : état stationnaire : rupture artificielle de la poche des eaux.

16 h. 30 : forceps et extraction rapide d'un gros enfant : 4 kil. 150.

16 h. 50 : le placenta est amené par expression utérine, son examen montre qu'il est complet.

La main placée sur l'abdomen montre que l'utérus n'est pas rétracté; en même temps, on constate que du sang sort abondamment de la vulve.

17 heures : injection d'un centimètre cube de tartrate d'ergotamine. Quatre minutes après apparaissent des contractions vigoureuses et bien rythmées; les douleurs parallèles et la palpation de l'utérus contracté en sont une double démonstration.

L'hémorragie cesse alors pendant la contraction et se reproduit légèrement dans l'intervalle, mais devient de moins en moins abondante, et finalement s'arrête.

Observation II

Hémorragie de la délivrance par inertie utérine.

Mme G..., 26 ans, primipare. Réglée à 16 ans. Dans les antécédents personnels : une grippe au cours du 8e mois de la grossesse.

8 mai : 23 heures : dilatation complète; fœtus en O.I.G.A. La malade ne fait que très peu d'efforts expulsifs, rupture naturelle de la poche des eaux.

9 mai : 1 heure : la progression fœtale n'avance pas, alternative d'accélération et de ralentissement du cœur fœtal, souffrance du fœtus.

1 h. 30 : application de forceps qui permet d'extraire rapidement un gros enfant bien portant, mais qui naît étonné.

2 h. 10 : le placenta est expulsé, il est complet, mais de l'utérus complètement relâché, le sang sort abondamment en même temps qu'on note de la pâleur du visage. On pratique immédiatement une injection d'un cc. d'ergotamine. Cinq minutes après, on sent l'utérus se contracter sous la main pendant que l'hémorragie cesse rapidement.

Observation III

Atonie utérine après la délivrance.

Mme P..., 35 ans, multipare, femme obèse, ayant eu déjà cinq enfants, accouchements toujours difficiles ayant à chaque fois nécessité le forceps, sauf le dernier; pas de rétrécissement du bassin.

Midi 30 : présentation en O.I.G.A.

2 heures : dilatation complète, mais arrêt total de la progression fœtale, application de forceps. Enfant de 4 kilos.

3 h. 45 : la délivrance tardant à se faire spontanément, on pratique la délivrance artificielle.

C'est alors que l'utérus se met à saigner abondamment, on comprime rapidement l'aorte. L'utérus est mollasse et augmenté de volume.

Injections intra-utérines chaudes. L'hémorragie quoique moins abondante ne cesse pas complètement. On injecte alors un centimètre cube d'ergotamine. Au bout de quatre minutes, rétraction et contraction énergiques de l'utérus avec cessation complète de l'hémorragie.

Observation IV

Hémorragie de la délivrance.

Mme R..., 33 ans, secondipare, le premier accouchement avait eu lieu au forceps. L'accouchement se passe normalement, mais après la sortie du fœtus, apparaît subitement un suintement de sang qui augmente pendant les contractions qui sont rares et faibles. Au bout d'une demi-heure une contraction plus forte décolle complètement le placenta qui est expulsé.

L'utérus continue à saigner, il est mou et inerte.

Une injection d'ergotamine fait contracter l'utérus au bout de quatre minutes et aussitôt l'hémorragie cesse.

Observation V

Hémorragie de la délivrance

Mme R..., 28 ans, III pares.

23 décembre : 17 h. Parturiente en douleurs depuis huit heures. Bassin normal. Contractions rares et faibles. La tête est engagée dans l'excavation, mais reste stationnaire.

Une injection d'hypophyse est pratiquée. L'accouchement se fait alors dans de bonnes conditions, mais après la délivrance, une hémorragie abondante survient.

Injection d'un centimètre cube de tartrate d'ergotamine qui, en cinq minutes, jugule complètement l'hémorragie qui d'ailleurs ne se reproduit pas dans les heures suivantes.

Une des plus importantes complications de l'accouchement est l'hémorragie des suites des couches. Que se passe-t-il alors? On constate que l'involution de l'utérus laisse à désirer, celui-ci restant gros et mou. Les lochies sont sanglantes et l'utérus est sensible à la pression.

Ces hémorragies peuvent survenir dans les premières heures qui suivent la délivrance; elles sont, dans ces deux cas, le plus souvent dues à une légère inertie utérine. Quelques fois aussi, elles sont entretenues par la présence à l'intérieur de la cavité utérine d'un caillot dont l'expulsion suffira à faire disparaître la cause.

D'autres hémorragies apparaissent plus tardivement, vers le quatrième, le sixième, le dixième et même le quinzième jour, et, le plus souvent, elles sont dues à la rétention dans l'utérus d'une partie des membranes et des cotylédons placentaires.

L'administration de l'ergot de seigle dans la rétention

des membranes, dans l'endométrite puerpérale, dans l'avortement avec ou sans infection consécutive, en un mot, dans tous les cas où il importe d'enrayer l'invasion des microbes dans la muqueuse utérine et le muscle utérin n'est guère employée en France. Pourtant, Hamm, de Strasbourg, à la suite de ses recherches sur l'étiologie et la prophylaxie de la fièvre puerpérale, d'origine endogène, incline à penser que si, dans la majorité des cas, nous sommes incapables d'empêcher la surface de l'endomètre de s'infecter, « il est possible d'opposer aux agents pathogènes une barrière sans brèche dans l'endomètre même, à l'aide d'une involution utérine très énergique, telle que l'application d'une bonne préparation d'ergot peut la garantir ». A ce propos, nous rappellerons l'ingénieuse opinion de Jules Guérin qui, en 1858, au sein de l'Académie de Médecine, accusait l'état de mollesse et de flaccidité de l'utérus après l'accouchement de favoriser les accidents de fièvre puerpérale, et, longtemps avant la découverte des agents de la fièvre puerpérale, cet auteur avait reconnu au seigle ergoté un rôle important dans la prophylaxie des affections pathogéniques des suites de couches.

Plusieurs accoucheurs ont attiré l'attention sur un phénomène qui mérite d'être relevé au cours de l'administration de l'ergotamine dans les suites de couches; il peut arriver, comme l'a signalé le premier Wetterwald, de Lausanne, que l'ergotamine, pendant le premier ou le deuxième jour, au lieu d'amener une diminution des pertes, en provoque l'augmentation; ce fait est d'autant plus intéressant que Dalché a fait une observation analogue lorsqu'il prescrivait dans les mêmes conditions l'ergotine.

En ce qui concerne les contractions utérines que provoque

l'ergotamine, elles surviennent d'une façon plus ou moins forte.

Mauriceau a bien mis en évidence ces contractions utérines pendant toute la période d'involution ; les contractions sont rythmées, elles sont très prolongées, durent environ trois minutes avec des espaces variant entre cinq et six minutes. Ces contractions, d'une façon générale, sont peu marquées et indolores chez les primipares, à peines ressenties sous forme de légères coliques chez les secondipares, mais au contraire, s'accompagnent de douleurs vives auxquelles on a donné le nom de tranchées, chez les grandes multipares ; or, l'ergotamine provoque des contractions utérines sensibles aussi bien chez les primipares que chez les multipares

Observation VI

Suites de couches.

Mme Reg..., 32 ans, secondipare.

Accouchement normal.

Le troisième jour, après l'accouchement, l'utérus reste gros, mou, sensible à la pression. La femme n'a pas de tranchées.

Les lochies sont sanglantes, mais plus abondantes que normalement.

Température : 37,5 le soir.

Pouls : 72.

Le cinquième jour, l'écoulement reste sanglant, et ne diminue pas.

Température : 37,1 à 8 heures, 37,7 à 16 heures.

Pouls : 70.

Le sixième jour, la solution d'ergotamine est donnée à la dose de 20 gouttes matin et soir, pendant huit jours.

Le sang disparaît peu à peu des lochies et l'utérus présente des contractions rythmiques pendant que la femme accuse des tranchées assez vives.

Observation VII

Suite de couches.

Mme Car..., 34 ans, secondipare.

Accouchement au forceps.

Les neuf premiers jours des suites de couches se passent normalement.

Les lochies dès le cinquième jour étaient devenues séro-sanguinolentes, mais le dixième jour, apparaît une hémorragie pendant que l'utérus est très sensible à la pression.

Température : 37,6, 37,9. Pouls 68.

Trois premiers jours du traitement : 25 gouttes de la solution d'ergotamine, matin et soir, le quatrième jour de traitement les lochies reprennent leur allure séro-sanguinolente et se terminent régulièrement.

CHAPITRE VI

L'ERGOTAMINE DANS L'OPÉRATION CÉSARIENNE

Devant la puissance hémostatique de l'ergotamine, certains accoucheurs et chirurgiens ont pensé à utiliser cet alcaloïde dans l'opération césarienne, afin de rendre l'intervention très peu sanglante et de faciliter ainsi les sutures.

Cette indication de l'ergotamine est d'ailleurs intéressante du point de vue physiologique, car elle réalise les conditions d'une expérience de laboratoire permettant d'observer l'utérus à découvert. « Nous avons l'habitude, écrit Jung, de Saint-Gall, d'injecter immédiatement avant l'intervention et directement dans le muscle utérin, un milligramme d'ergotamine; la réaction qui suit a lieu presque sans hémorragie et, sitôt vidé de son contenu, l'utérus se contracte énergiquement; ces contractions ne sont pas fugaces, leur durée se prolonge régulièrement pendant trois quarts d'heure et même souvent pendant une heure et demie. »

Wetterwald, de Lausanne, suivant ces directives, utilisa à son tour l'ergotamine dans l'opération césarienne, et les trois observations suivantes que nous empruntons à cet auteur montrent bien l'efficacité de l'ergotamine dans cette indication particulière.

Dans le premier cas, il s'agit d'une bassin généralement rétréci et plat, avec placenta prævia partiel; la césarienne

classique est indiquée; la matrice, vidée de son contenu, a une consistance flasque; sa paroi est très mince. Piqûre intra-musculaire d'une ampoule de tartrate d'ergotamine dans la cuisse; l'utérus restant mou, on en fait une seconde sept minutes plus tard; cinq minutes après cette deuxième piqûre, l'utérus devient dur comme une pierre.

Dans le deuxième cas, une utérotomie et salpingectomie double sont décidées pour interruption de la grossesse et stérilisation, motivées par la tuberculose pulmonaire. L'utérus est flasque, il reste mou, malgré le massage; l'hémorragie est violente. Injection d'une ampoule d'ergotamine dans le parenchyme de l'utérus. Celui-ci devient dur après quatre minutes.

Le troisième cas est représenté par une utérotomie et salpingectomie double, avec enfouissement des moignons tubaires, chez une femme tuberculeuse, enceinte de cinq mois; la paroi abdominale incisée, on fait une piqûre de tartrate d'ergotamine à la dose d'une ampoule, dans la musculature utérine. Aussitôt on voit blanchir et durcir l'utérus. Pas d'hémorragie pendant l'incision de l'utérus; extraction du fœtus; délivrance artificielle. La matrice est refermée en trois plans.

Dans certaines cliniques, on utilise les extraits hypophysaires pour éviter les hémorragies dans les opérations césariennes; c'est ainsi que Beuttner, de Genève, injecte l'extrait hypophysaire directement dans le muscle utérin, aussitôt après l'extraction de l'enfant. S'il est vrai que, par cette méthode, on puisse obtenir une contraction intense et instantanée, il faut savoir que le muscle utérin ne reste contracté qu'un temps très variable, généralement trop court. Pour parer à cet inconvénient de l'hypophyse, Hamm

et Chatillon recommandent d'y adjoindre une injection d'un centimètre cube d'ergotamine, ce qui a pour effet de maintenir la contraction beaucoup plus longtemps.

De cette manière la perte de sang est extrêmement réduite; on peut placer les sutures sur un utérus bien contracté. Chatillon a bien vu l'intérêt de cette méthode : aussi a-t-il pu écrire que « les sutures placées sur un utérus bien contracté, maintiennent la cicatrice solidement, malgré les relâchements de l'organe, tandis que celles placées et nouées sur un utérus plus ou moins relâché deviennent trop lâches à la suite des contractions utérines des suites de couches et ne maintiennent pas exactement les deux lèvres de l'incision dont la coadaptation est nécessaire à la formation d'une matrice solide, pouvant supporter d'autres grossesses subséquentes. Ce fait est des plus importants pour l'opération césarienne classique, dont la cicatrice, reposant sur le corps de l'utérus (partie se contractant et se relâchant dans les suites de couches), est soumise à des mouvements, tandis que dans l'opération sur le segment inférieur, la cicatrice repose sur une partie qui reste quasi immobile. »

CHAPITRE VII

Utilisation du tartrate de l'Ergotamine en gynécologie

Bien que le traitement des métrorragies doive avant tout être pathogénique, il est des cas où il est nécessaire de lutter d'abord contre le symptôme, c'est-à-dire contre l'hémorragie.

En dehors de la métrite hémorragique *post-abortum* et de l'endométrite, nous ne connaissons guère que le fibrome sous-muqueux et le cancer de l'utérus qui soient capables de produire d'abondantes pertes de sang. Et cependant, le symptôme hémorragique est d'une fréquence extrême; il peut accompagner la banale métrite parenchymateuse; il constitue à la ménopause un trouble grave et parfois alarmant de la santé, et même, dans le cours de la vie génitale, les périodes menstruelles prennent parfois un caractère pathologique, en raison de leur trop longue durée ou de leur trop grande abondance.

Dans ces différents cas, l'ergotamine agit généralement d'une façon plus efficace, plus rapide et plus durable que toutes les autres préparations d'ergot. Nous insisterons particulièrement sur les effets hémostatiques remarquables de l'ergotamine dans le cancer de l'utérus. Dans les fibromes, un seul point, comme l'écrit Faure, semble bien démontré à l'heure actuelle : c'est le rétentissement, très accentué sur ces tumeurs, de la congestion.

En général, dans le cancer de cet organe, l'hémorragie représente le premier symptôme appréciable dans l'ordre chronologique. Alors que la femme a conservé encore les apparences de la santé, l'attention est attirée par une perte de sang, souvent de peu d'importance et survenant après le moindre effort ou la plus légère fatigue.

Comme l'a fait remarquer Pozzi, « ces premières hémorragies ne sont pas fournies par une surface ulcérée : elles sont dues à la métrite concomitante ou simplement à la fluxion provoquée par la présence du néoplasme, jouant le rôle d'épine irritative. On peut comparer ce processus à celui des hémoptysies, dans la première période de la tuberculose pulmonaire ».

Plus tard, et ce moment ne doit pas être attendu pour intervenir chirurgicalement, les hémorragies deviennent plus fréquentes et leur pathogénie est facile à comprendre, surtout dans cette forme papillaire qui bourgeonne en masses mamelonnées, vasculaires, remarquables par leur friabilité et leur tendance à saigner.

Quel traitement médical pouvons-nous opposer à l'hémorragie de ces cancers? Thomas qui a beaucoup étudié les effets de l'ergotamine dans ces affections, n'hésite pas à considérer l'ergotamine comme le meilleur hémostatique à opposer à ces hémorragies et à écrire que « ce médicament constitue un véritable progrès dans la thérapeutique médicale si décevante des affections néoplasiques de l'utérus ».

Le tartrate de l'ergotamine cristallisée employé, soit par la voie hypodermique dans les cas d'hémorragie grave, soit par ingestion dans les autres cas, amène constamment et

rapidement l'arrêt de l'écoulement sanguin, car il agit tout à la fois sur le muscle et sur les vaisseaux utérins.

Observation VIII

Cancer du col de l'utérus

Mme R..., 52 ans. Premières règles à 16 ans, pas de grossesses ni de fausses couches, — toujours bien réglée — ménopause à 49 ans.

La malade déclare que depuis cette époque, elle commence à souffrir de la région lombaire. Puis, peu à peu, des pertes sero-sanguinolentes s'installent. Des injections chaudes prises matin et soir ne donnent pas d'amélioration.

Quatre mois après la ménopause, grosse hémorragie qui dure cinq jours et décide la malade à consulter.

Examen au 2 septembre : Col énorme, avec ulcération cratériforme empiétant sur le côté gauche.

L'utérus est fixe et le cul de sac gauche envahi la paroi vaginale est souple.

La malade reçoit dans la soirée, une injection d'un cc. d'ergotamine.

Le lendemain matin, il persiste au niveau de la vulve, un suintement sanguinolent, d'odeur fétide.

Une nouvelle injection est faite à la même dose, et les jours suivants, la médication ergotée est continuée par la solution d'ergotamine deux fois vingt gouttes par jour.

Le suintement qui persistait, diminue peu à peu, et au bout de quatre jours, seul un léger écoulement roussâtre existe.

Observation IX

Cancer du col utérin.

Mme G..., 46 ans, réglée à 13 ans, 3 grossesses, 2 fausses couches, ménopause à 44 ans. Hémorragie brusque, d'abondance

moyenne d'une durée de 24 heures, celle-ci n'inquiète pas la malade qui croit à un retour de règles. Depuis cette hémorragie, pertes roussâtres augmentant de mois en mois.

Sept mois après, nouvelle hémorragie plus tenace et plus forte que la première.

Examen. — Col dur, augmenté de volume, présentant sur la lèvre postérieure une ulcération profonde, irrégulière, à bords bourgeonnants, déchiquetés et friables, culs de sacs latéraux indurés. La malade est baignée dans le sang. Une injection d'un c.c. d'ergotamine est pratiquée. La malade, revue douze heures après, déclare avoir moins perdu de sang. En effet, l'hémorragie a presque cessé, il ne persiste que des pertes de couleur foncée; le résultat acquis est maintenu au moyen de la solution d'ergotamine; 20 gouttes matin et soir, jusqu'au sixième jour où la malade est opérée.

Observation X

Cancer du col utérin

Mme V..., 51 ans. Réglée à 14 ans, une grossesse, sans suite pathologique.

A l'âge de 49 ans, elle constate qu'elle est de plus en plus mal réglée; dans l'intervalle des règles, s'installent d'une façon irrégulière et capricieuse, des pertes sanguinolentes. Puis, alternant avec elles, apparaissent des pertes blanches, puis rousses, fétides, et d'une acuité telle qu'elles irritent les parties génitales externes.

A 51 ans, grosse hémorragie.

On constate alors que la malade est très amaigrie, avec un teint jaune paille caractéristique.

Le toucher montre une ulcération large, profonde qui a pris la place du museau de tanche, qui n'est décelable que par l'existence d'une petite éminence tourmentée, située dans le fond du vagin. L'utérus est complètement fixé, les culs de sac et les ligaments larges envahis.

Une injection d'ergotamine est pratiquée, on note quelques nausées, un peu de vertige, environ vingt minutes après l'injection.

L'effet hémostatique n'est pas complet, une injection est faite pendant trois jours consécutifs.

Puis pendant les trois autres jours suivants, nous ordonnons l'ergotamine sous forme de solution, 25 gouttes, matin et soir. L'hémorragie par suite de cette médication est ainsi jugulée. Quinze jours après, l'hémorragie se répète; une injection d'ergotamine est pratiquée, l'effet hémostatique est rapide. Mais le lendemain la malade dont l'état général empirait est emportée.

OBSERVATION XI (due à l'obligeance du Docteur J. Thomas)

Cancer de l'utérus

Mmme X..., 50 ans.

Pertes sanguinolentes, roussâtres, d'odeur fétide. La malade indocile ne se soigne pas. A la suite d'une chute, elle est prise de violentes douleurs et d'une hémorragie abondante.

Traitement usuel : Repos au lit, injections chaudes, potion au chlorure de calcium.

Les hémorragies persistent, l'état général s'aggrave, la malade est devenue exsangue, les conjonctives sont décolorées, le teint est de cire.

Après avoir pensé à faire curetter la malade, je me contentais de continuer l'usage des injections chaudes et je fis prendre par la bouche XXX gouttes de la solution de tartrate d'ergotamine, trois fois par jour. Arrêt de l'hémorragie.

Quarante-huit heures après, il ne subsistait plus qu'un léger écoulement. Le nombre de gouttes fut diminué (LX gouttes d'abord, puis XXX gouttes). L'état général se relève; les injections d'huile camphrée relevèrent momentanément la malade.

OBSERVATION XII

Cancer du col (J. Thomas)

Mme X..., cinquante-deux ans.

Cancer utérin, hémorragies graves.

Au toucher, le vagin et le cul-de-sac sont remplis d'une énorme masse de caillots sanguins. La malade raconte qu'elle est obligée

de changer de pansements jusqu'à sept à huit fois par jour. Comme dans l'observation précédente, la thérapeutique habituelle était restée sans résultats.

Etant donné les symptômes alarmants (visage très pâle, pouls filiforme, vertiges) j'injectai immédiatement sous la peau, le contenu d'une ampoule d'un centimètre cube de tartrate d'ergotamine, et une seconde ampoule dans la soirée.

Dès le lendemain, l'hémorragie était arrêtée et se réduisait à l'écoulement séro-sanguinolent classique et pendant les trois semaines où la malade est restée à ma maison de santé, aucune nouvelle injection ne dût être pratiquée.

Pendant dix à douze jours, la malade a pris quotidiennement XXX gouttes du même médicament.

Le suintement rosé, caractéristique du néoplasme a persisté quoique en proportions beaucoup moins accentuées, il ne s'est jamais plus produit d'hémorragies.

Observation XIII (Kaufmann)

Mme C..., 43 ans.

Examinée le 25 avril. Aucun passé génital.

Pas d'enfants.

Pas de troubles d'ordre général ou endocriniens.

Est prise brusquement lors de ses règles de métrorragies très violentes avec expulsion de caillots.

Le toucher ne décèle rien de particulier : le col est normal, l'utérus petit, pas d'annexité.

Ces hémorragies ne cèdent à aucun traitement; elles se reproduisent dès que la malade se lève.

Trente gouttes par jour de la solution d'ergotamine sont ordonnées pendant trois jours consécutifs.

Amélioration très rapide. Au quatrième jour, tout est rentré dans l'ordre.

Observation XIV (Kaufmann)

Mlle V..., femme de chambre, 35 ans, vierge.

Grosses hémorragies sans cause.

Le toucher pratiqué par le Prof. Grégoire ne montre rien d'anormal, si ce n'est un organe infantile.

Repos absolu au lit.

Injections chaudes.

Résultat nul.

C'est alors qu'on pratique une injection d'un centimètre cube d'ergotamine. Presque instantanément la métrorragie se réduit à un suintement léger.

Depuis on a dû irradier le bas-ventre de la malade pour tarir ce suintement.

CHAPITRE VIII

L'Ergotamine dans les sympathoses

L'existence d'un antagonisme entre les actions des deux parties du système nerveux qui régissent les fonctions viscérales, a conduit à penser que la prédominance de l'action d'un système sur l'autre, sympathique ou vague, causait les différences observées en clinique sur les réactions et la constitution générale des individus.

Ce sont Eppinger et Hess (1909) dont les idées reçurent un accueil enthousiaste, qui ont créé ces notions séduisantes de vagotonie et de sympathicotonie.

La constitution vagotonique serait caractérisée par la lenteur du pouls, la pâleur du visage, l'étroitesse des pupilles, la tendance à la sudation, l'augmentation de la sécrétion lacrymale, l'hypersécrétion nasale, auriculaire, pharyngée, salivaire, l'aérophagie, l'hypercrinie gastrique et intestinale, la polyurie, la pollakiurie, enfin par des symptômes d'hypertonie parasympathique localisée.

La constitution sympathicotonique aurait comme attribut la disposition à l'exophtalmie et à la mydriase; la coloration de la face, la chaleur de la peau, la tachycardie, la diminution des sécrétions salivaires, lacrymale, buccopharyngée, l'atonie gastrique, la constipation par atonie intestinale et insuffisance des sécrétions glandulaires, l'augmentation de la tension artérielle, la tachycardie facile, la

diminution du taux des urines, enfin la production habituelle ou permanente du phénomène de la chair de poule avec sécheresse de la peau.

Certes, en clinique, la question apparaît infiniment plus complexe que cette schématisation des états vagotoniques et sympathicotoniques, ne le ferait croire; cet état fonctionnel dominant, de l'un ou de l'autre système, peut varier sensiblement, chez le même sujet, dans le même temps, et sous certaines influences pathologiques, et il semble qu'il existe tout un groupe d'individus chez qui l'activité fonctionnelle de l'un ou de l'autre système n'est prévalente que d'une façon intermittente et qui se signalent seulement par l'intensité de leurs réactions nerveuses, soit dans le sens vagotonique, soit dans le sens sympathicotonique; on a donné à ces constitutions le nom de constitution neurotonique.

Donc, malgré ces réserves et la complexité actuelle de la question, il était intéressant de rechercher, si en clinique, dans les troubles sympathicotoniques, l'ergotamine pouvait avoir une action favorable. En effet, de l'analogie que présente le mode d'action de l'ergotamine sur le sympathique avec celui des alcaloïdes de la belladone, sur le parasympathique, on pouvait escompter influencer ces troubles par l'administration de cette substance.

Or, quels sont les états à prédominance du sympathique que nous rencontrons en pathologie? La migraine et la maladie de Basedow, la tachycardie paroxystique, semblent à l'heure actuelle en être les principaux.

Prenons d'abord la migraine; jusqu'en ces dernières années la pathogénie de cette affection était des plus obscures. Les notions nouvellement acquises sur le système de la

vie végétative permettent d'expliquer la migraine, par un trouble vaso-moteur; cette théorie, écrit Claude, dans son livre sur les maladies du système nerveux, trouve sa justification dans la constatation de multiples troubles au cours de l'accès même de migraine, qui sont l'expression d'une modification vaso-motrice ou sécrétoire que règlent les systèmes sympathiques ou parasympathiques.

Dubois-Reymond, d'ailleurs, observant ses propres migraines avait, dès 1860, insisté sur ces phénomènes sympathiques, après avoir constaté que, du côté de la douleur, il existait de la pâleur de la face, que la température du conduit auditif externe était abaissée, que l'artère temporale était dure, que la pupille était dilatée.

D'autre part, l'ancienne dénomination de migraine blanche et de migraine rouge dont parlent, Eulenburg, Holst, Hammond, met bien en relief les variations de coloration des tissus sous l'influence du spasme ou de la dilatation paralytique des vaisseaux, sous la dépendance du sympathique.

Comme l'ont bien démontré Claude, Sicard et H. Meige, l'angiospasme du territoire vasculaire du trijumeau ophtalmique et dure-mérien explique la migraine simple, l'angiospasme de la région cortico-calcarine, la migraine ophtalmique, l'angiospasme de la région rolandique, la migraine accompagnée.

Certains troubles oculaires ou auditifs sont expliqués d'après Pasteur Vallery-Radot, par des angiospasmes des vaisseaux de l'œil ou de l'oreille ou par de la vaso-constriction des artères irriguant les noyaux centraux ou encore par le spasme des artérioles contenant les filets nerveux.

Mœbius indique même une série de symptômes traduisant l'excitation du sympathique et l'angiospasme qui en résulte : sueurs localisées, élargissement de la fente palpébrale, et de la pupille, exophtalmie, accélération du pouls, sialorrhée ou au contraire des signes d'ordre nerveux traduisant la paralysie du sympathique.

La Tachycardie paroxystique et la Sympathicotonie

La tachycardie paroxystique essentielle qui représente le type décrit par Bouveret, semble pouvoir invoquer en sa faveur l'hypertonie du sympathique. Certains faits expérimentaux montrent en effet que le rôle du sympathique est indéniable dans la production de la crise; Hernig et Donzelot ont constaté que l'excitation de ce nerf chez l'animal, suscite, sinon toujours, du moins fréquemment, des extra-systoles isolées et même de vrais accès de tachycardie paroxystique.

Vaquez, d'autre part, pense que si une lésion du myocarde est indispensable pour expliquer le déplacement du stimulus cardiaque indiqué par l'électro- cardiographie, il n'en reste pas moins vrai que l'intervention du sympathique est nécessaire pour le déclenchement de la crise.

Martinet, qui admet la sympathicotonie dans la tachycardie du syndrome de Basedow reconnaît « qu'il ne s'agit là que de syndromes similaires ».

Syndrome de Basedow et Sympathicotonie

La pathogénie du syndrome de Basedow est restée longtemps obscure; mais ces dernières années ont paru des travaux qui mettent bien en valeur le rôle joué par le système nerveux, organo-végétatif, dans la symptomatologie et le mécanisme de cette affection.

Pour Eppinger et Hess, les basedowiens seraient à la fois des vagotoniques et des sympathicotoniques, la sécrétion thyroïdienne excitant le vague, et l'adrénaline excitant le sympathique.

A.-G. Guillaume considère qu'en mettant à part les cas dits de Basedow, sans goître, dans lesquels, d'ailleurs, les divers troubles, l'exophtalmie, notamment, sont intermittents et ne s'observent qu'à l'occasion des crises de sympathicotonie pure, il faut, en réalité, ranger les malades atteints de syndrome de Basedow dans la catégorie de la neurotonie intriquée, soit à prédominance sympathique, soit à prédominance vague.

D'autres auteurs, dont Sainton et Guillaumont, ont décrit des formes sympathicotoniques, des formes vagotoniques et des formes mixtes.

Pour Martinet « le syndrome de Basedow est l'exemple le plus typique d'une névrose à prédominance sympathique, habituellement associée à l'hyperthyroïdie à laquelle il est bien probable qu'elle est parfois subordonnée ».

Si la sympathicotonie ne peut expliquer toute la symptomatologie du syndrome de Basedow, il n'en est pas moins vrai que, des points de vue anatomique et physiologique, les rapports possibles de la triade symptomatique (exophtalmie

et mydriase, goître et tachycardie) et de l'excitation du sympathique cervical semblent hors de contestation.

En effet, selon Martinet, il existe des fibres émanées du ganglion cervical supérieur qui se rendent au muscle de Muller, leur excitation produit la projection en avant des globes oculaires (exophtalmie) et la dilatation des pupilles (mydriase).

D'autres fibres, émanées des ganglions cervicaux supérieur et moyen, se rendent au corps thyroïde; leur excitation détermine la congestion de la glande, d'où augmentation de la sécrétion qui, si elle est excessive, détermine l'hyperthyroïdisme.

Enfin, une troisième série de fibres, émanant des ganglions cervicaux supérieur, moyen et inférieur, envoient au cœur des rameaux accélérateurs; les fibres émanées du ganglion inférieur sont de beaucoup prédominantes et leur excitation détermine une tachycardie plus ou moins accusée avec tendance à l'hypertension (Franck).

Dans cette tachycardie, les battements cardiaques sont, dit Martinet, non seulement accélérés, mais renforcés en sorte qu'habituellement, la tension artérielle est élevée, l'indice oscillométrique supérieur à la normale. Cette suractivité circulatoire se traduit à l'examen clinique le plus élémentaire par des battements artériels qui produisent une véritable danse des artères, et qui, lorsqu'ils sont exagérés, déterminent une oscillation rythmique de la tête. Ce signe pour Martinet doit être rattaché à une excitation des sympathiques cervicaux et thoraciques, car il semble bien démontré que les vaisseaux de la tête, de la nuque, des extrémités supérieures reçoivent leurs filets constricteurs du secteur sympathique cervical, et des ganglions sympathiques

thoraciques et plus particulièrement des II^{e}, III^{e} et IV^{e} paires.

Un autre symptôme du syndrome de Basedow, bien décrit par Maranon, est bien en rapport avec des phénomènes sympathiques. Il consiste dans le fait qu'une friction légère du cou provoque un érythème beaucoup plus marqué que sur les régions voisines. S'il y a goître, la rougeur se localise à ce niveau; cet érythème s'observe quatre fois sur dix; il est plus accentué chez les jeunes sujets, chez les femmes, et au moment de la ménopause; il est la traduction objective de l'hypersensibilité des nerfs vaso-moteurs.

Porges et Adlersberg qui, depuis un an et demi, étudient l'action de l'ergotamine dans les différentes sympathicotonies et, notamment, dans la maladie de Basedow, ont montré récemment que, sous l'influence de cette médication, 15 cas de Basedow sur 22 traités de cette façon ont été très améliorés sous l'influence du traitement, la tachycardie et le tremblement s'amendent, le sommeil nocturne devient plus paisible, la diminution de l'exophtalmie est notable, l'augmentation du poids varie de 2 à 27 kilos, tandis que l'exagération du métabolisme basal diminue peu à peu. L'amélioration fut moins prononcée dans 4 cas et nulle dans les 3 autres derniers cas.

Les résultats que Maier, de Zurich vient de communiquer à Paris, au tout récent Congrès international de Neurologie, sont encore plus démonstratifs.

D'après ces auteurs, le traitement par l'ergotamine influencerait d'autant plus favorablement le syndrome de Basedow que celui-ci est plus récent et s'il n'entraîne pas la guérison, il permet d'obtenir des rémissions prolongées. Dans les cas invétérés, les résultats sont moins nets; d'une

façon générale, il peut y avoir des récidives, mais souvent l'amélioration dure de 2 à 3 mois.

La médication doit être poursuivie pendant une à trois semaines, puis on cesse pendant sept jours et on recommence le traitement. Les doses à utiliser sont de 2 à 5 comprimés par 24 heures, selon la tolérance et la susceptibilité du malade.

Enfin, ces propriétés sont utilisées en chirurgie, pour prévenir ou enrayer la tachycardie paroxystique avant et après les interventions indiquées chez les opérés basedowiens (Merke).

CHAPITRE IX

POSOLOGIE

et mode d'administration du tartrate de l'Ergotamine

On peut utiliser le tartrate d'ergotamine sous plusieurs formes pharmaceutiques :

1° Sous forme de solution injectable, renfermant 0.0005 de tartrate d'ergotamine par centimètre cube. On peut injecter 1/2 à 1 ampoule et plus, selon les nécessités thérapeutiques;

2° Sous forme de solution à 0,05 0/0, à prendre par la bouche, à doses allant de 15 à 30 gouttes, 1 à 3 fois par jour;

3° Sous forme de comprimés, à 0.001 de tartrate d'ergotamine. La dose journalière est de 1 à 2 comprimés, 1 à 3 fois par jour.

Différents auteurs ont pu signaler, pour des doses trop fortes, quelques phénomènes secondaires, notamment quelques vomissements et vertiges, mais jamais ces phénomènes ne se sont produits chez les malades alités.

CONCLUSIONS

1° Les vertus thérapeutiques de l'ergot de seigle sont connues depuis fort longtemps, mais les préparations galéniques étant inconstantes, on a cherché à isoler les principes actifs de l'ergot.

De nombreuses substances furent extraites tour à tour; ce sont, pour la plupart, des alcaloïdes dont les effets sont encore imprécis et qui ne semblent pas posséder une activité thérapeutique bien nette.

2° En 1917, Stoll est arrivé à isoler, par sa métohde dite de protection, un nouvel alcaloïde, l'ergotamine, dont la formule est la suivante : $C^{33}H^{35}O^{5}N^{5}$. L'ergotamine se présente sous la forme de cristaux rhomboïdaux, dont les sels, en particulier le tartrate, sont plus solubles dans l'eau que la base libre;

3° L'étude pharmacologique de cet alcaloïde démontre qu'il constitue l'alcaloïde principal de l'ergot de seigle et qu'il possède les propriétés suivantes :

a) Expérimentalement, l'ergotamine provoque une augmentation considérable du tonus utérin, accompagnée de mouvements rythmiques, énergiques, dont la durée peut dépasser une heure;

b) L'ergotamine, à faible dose, 0 milligr. 05 par kgr. d'animal (lapin), provoque une augmentation lente mais

durable de la pression artérielle; au contraire une dose de 1 milligr. amène la chute de la pression sanguine.

c) Le rythme cardiaque est ralenti par l'ergotamine; le rythme respiratoire n'est pas influencé, mais la motilité gastro-intestinale est stimulée;

d) Une injection d'adrénaline consécutive à l'injection intraveineuse de 1/2 milligr. d'ergotamine par kgr. d'animal narcotisé produit, au lieu de l'augmentation de la pression artérielle, une chute de cette pression (phénomène de l'inversion de l'adrénaline).

L'ergotamine possède la propriété de paralyser d'une manière élective les terminaisons périphériques du système nerveux sympathique.

Cette action paralysante ne s'exerce pas seulement sur les terminaisons des fibres accélératrices du sympathique, mais aussi sur les terminaisons des fibres inhibitrices.

L'antagonisme pharmacologique, ergotamine-adrénaline, sur le terrain sympathique, est analogue à l'antagonisme de l'atropine-pilocarpine sur le terrain parasympathique.

e) La toxicité de l'ergotamine est celle de l'ergot de seigle. Elle se manifeste de la même façon (gangrène de la crête du coq, et de la queue des petits animaux).

4° L'emploi thérapeutique de l'ergotamine dérive des deux propriétés essentielles de l'alcaloïde :

1° Action hémostatique utérine;

2° Action inhibitrice sur le sympathique.

L'ergotamine est donc indiquée :

a) En obstétrique;

b) En gynécologie;

c) Contre les hémorragies du cancer de l'utérus;

d) Enfin, dans les affections nerveuses ayant pour substratum une hyperexcitabilité du sympathique (Basedow, migraine, tachycardie paroxystique) et pour prévenir et enrayer la tachycardie avant et après les interventions chirurgicales chez les Basedowiens.

5° En obstétrique, l'ergotamine est indiquée toutes les fois qu'il y a hémorragie utérine, à la condition formelle que l'utérus soit complètement vide.

On utilisera ainsi l'ergotamine dans les hémorragies de la délivrance et dans les suites de couches;

6° La puissance hémostatique de l'ergotamine indique l'usage préventif de cet alcaloïde dans l'opération césarienne afin de rendre l'intervention peu sanglante;

7° En gynécologie, toutes les hémorragies de l'utérus sont justiciables de l'ergotamine, à condition qu'il n'existe pas d'hypertension artérielle. Les meilleurs résultats sont obtenus dans l'hémorragie du fibrome, des métrites fongueuses, de la ménopause.

Dans le cancer de l'utérus plus spécialement, les effets hémostatiques sont des plus remarquables.

Les observations cliniques, recueillies en obstétrique et gynécologie, permettent d'établir les deux conclusions principales :

1° L'ergotamine possède une puissance hémostatique supérieure à celle des préparations galéniques habituelles du seigle ergoté;

2° Les effets thérapeutiques de l'ergotamine sont constants.

8° Dans le domaine du sympathique, l'ergotamine amène une diminution des phénomènes fonctionnels et généraux en rapport avec l'hyper-sympathicotonie.

Les récentes expérimentations cliniques militent en faveur de cette thèse que l'ergotamine peut prendre une valeur intéressante, soit comme agent thérapeutique, soit comme moyen de diagnostic différentiel dans les diverses affections sympathicotoniques, notamment dans le syndrome de Basedow;

9° L'ergotamine s'emploie sous la forme d'ampoules, de comprimés ou de gouttes.

En obstétrique et en gynécologie les doses sont les suivantes :

a) Ampoules à 1 cc. = 0.0005 de tartrate d'ergotamine, 1/2 à 1 ampoule et plus selon les nécessités.

b) Comprimés à 0.001 : 1 à 2 comprimés, 1 à 3 fois par jour; gouttes solution à 0,1 0/0 : 15 à 30 gouttes, 1 à 3 fois par jour.

Dans l'hypersympathicotonie, les doses sont les suivantes:

1/2 ampoule 2 à 3 fois par jour ou bien 2 à 5 comprimés par jour. Il faut tâter la tolérance et la susceptibilité des malades. La médication doit être poursuivie pendant une à trois semaines, séparées chacune par un intervalle de trois à cinq jours où l'on cesse l'administration de l'ergotamine.

Vu :
Le Doyen,
H. ROGER

Vu :
Le Président de thèse,
BRINDEAU

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Université de Paris,
LAPIE

BIBLIOGRAPHIE

Biedla et Redlich (W.). — Die Jodbehandlung der hypertyreosen. — *Med. Klin.*, N° 30, 1925.

Bouffle de Saint-Blaise. - *Revue Française de Gynécologie et d'Obstétrique*, avril 1925, p. 212.

Burn (J.-L.). — *Journal of Physiology*, vol. 57. N° 5.

Bustamante. — *Revista medica Cubana.* — Janvier 1924.

Chatillon. — *Revue Française de Gynécologie et d'Obstétrique.* — Avril 1925, N° 7/8.

Clark & Broom. — The activity of pharmacoeial preparations of ergot. — The pharm. *Journal et Pharmacist*, vol. III, 1923, p. 8991.

Claude (H.). — Pathogénie interne. — Malad. du système nerveux, Tome II, 1922, p. 527.

Dale (H.-H.) & Spiro. — Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol., vol. 95, 1922. — Fasc. 5/6, p. 367/350.

David (Léon). — *Concours Médical*, N° 18, 1924. — *Les Sciences Médicales* 10/XII/1924.

De Buman. — *Presse Médicale*, N° 77, 1923.

Demelin-Devraigne. — *Manuel de l'Accoucheur*, N° 597.

Dubois-Reymond. — Zur Kenntnis der Hemikranie. — Arch. für anat. u. Phys. IV, 1860, p. 461.

Girial (E.). — *Journal des Praticiens*, N° 26, 1924.

Guggisberg (H.). — Schweiz. *Med. Woch*, N° 32, 1921.
— — — N° 4, 1924.

Guillaume (A.-C.). — *Le Sympathique*, 1921.

Hamm (A.). — *Le Médecin d'Alsace-Lorraine*, N° 3, 1923.

Hess (W.-R.). — Klin. *Monatsblätter für Augenheilkunde*, vol. LXXV, 1925.

Hussy (Paul). — *Revue suisse de Médecine*, N° 36, 1921.

Laignel-Lavastine. — *Pathologie du sympathique* 1924, p. 388-399.

Lévy du Pan (M.). — *Revue Médicale de la Suisse Romande*, N° 9, 1923.

Maier. — Congrès international de Neurologie, Paris, 2-3 janvier 1926. — Ergotamine inhibiteur du sympathique en clinique comme moyen d'exploration et comme agent thérapeutique.

Maranon. — *Revista espanola di medicina y cirurgia*. — Barcelone II, N° 17, nov. 1919.

Martinet. — *Energétique clinique*, p. 51.

Matzuyama (S.). — Thèse de Berne, 1921.

Merke. — Schweiz, *Med. Woch.*, N° 22, p. 1925.

Oppenheim. — *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*, VI. Auflage, Berlin, 1913, Band. II, p. 1563.

Porges & Adlersberg. — *Klin. Woch.*, N° 31, 1925. — *Basedowsche Krankheit Wien. Klin Woch*, N° 22, 1925.

Rothlin (E.). — *C. R. Soc. de Biologie.* Tome 88, p. 470.

— *Archives internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, vol. 27, fasc. V-VI, p. 459/79. — *Bulletin gén. de Thérapeutique*, t. 176, N° 9.

Rothlin (E.). — Congrès international de Neurologie, Paris, 2-3 juin 1926. — Contribution à la méthode chimique d'exploration du sympathique.

Rothlin & Schegg. — *Wiener Med. Woch*, N° 36 et 38, 1925.

Rouland. — Ergot et hypophyse. — *Concours Médical*, N° 33, 1923, p. 2823, 27.

Sanchez (A.). — Anales espanoles de la beneficencia municipal. Madrid, décembre 1924.

Santenoise. — *Journal Médical Français*, mars 1922, pages 106, 111.

Schegg (K.-E.). — Thèse de Zurich, 1925.

Spiro & Stoll. — *Schweiz. Med. Woch*, N° 23, 1921.

Stahnke (E.). — *Arch. f. Klin. Chir.* 1926. Vol. 132, p. 159.

Stahelin. — Soc. méd. de Bâle. — Séance du 3 juillet 1924. — S. M W., N° 16, 1925.

Stoll (A.). — *Journal suisse de Pharmacie*, N° 26/28, 1922 Die Naturwissenschaften, N° 33, 1923.

Valéry Radot. — *Revue Neurologique*, juin 1925, p. 892.

Vignes (A.). — *Physiologie obstétr. normale et pathol.*, p. 320.

Tiffeneau (M.). — *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*. N° 12, 1923.

Wetterwald (M.). — *Revue Française de Gynéc. et d'Obstétrique*, 1923.

TABLE DE MATIÈRES

Introduction 9

Historique 11

Propriétés physiques et chimiques de l'Ergotamine 17

Etude physiologique de l'Ergotamine 25

Etude clinique de l'Ergotamine 41

L'Ergotamine dans les hémorragies qui suivent l'expulsion du placenta.. 43

L'Ergotamine dans l'opération césarienne 53

L'Utilisation du tartrate de l'Ergotamine en gynécologie 56

L'Ergotamine dans les sympathoses 63

Posologie et mode d'administration du tartrate de l'Ergotamine 71

Conclusion 73

Bibliographie 78

A. FONSÈQUE ET G. MÉTIVIER
54, Passage du Caire - Paris